

LANE

MEDICAL



LIBRARY

LEVI COOPER LANE FUND





Digitized by the Internet Archive
in 2026

68
FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N° 240

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

PENIT Robert

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
né le 3 avril 1913 à Ouve Wirquin (Pas-de-Calais)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA CARENCE EN VITAMINE C AU COURS DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALE

A propos d'une observation de maladie d'Addison
traitée et améliorée par l'Acide Ascorbique

Président : M. FIESSINGER, Professeur

EDITIONS JEL
16, RUE ERNEST-CRESSON
PARIS (14°)

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

PENIT Robert

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
né le 3 avril 1913 à Ouve Wirquin (Pas-de-Calais)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA CARENCE EN VITAMINE C AU COURS DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALE

A propos d'une observation de maladie d'Addison
traitée et améliorée par l'Acide Ascorbique

Président : M. FIESSINGER, Professeur

EDITIONS JEL

16, RUE ERNEST-CRESSON

PARIS (14°)

LE DOYEN : TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER
	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBE
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE
Clinique chirurgicale	CUNEO
	GOSSET
	GREGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	MARION
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
Clinique cardiologie	LAUBRY
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE
	MULON
	OLIVIER
	VERNE

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale
 BARIETY Pathologie médicale
 BENARD (Henri) .. Pathologie médicale
 BERNARD (Etienne) Pathologie médicale
 BESANCON (Justin) Hydrologie
 BOULIN Pathologie médicale
 BULLIARD Histologie
 CATHALA Pathologie médicale
 CHEVALLIER Pathologie médicale
 COSTE Pathologie médicale
 DOGNON Physique
 FEY Urologie
 FUNCK Pathologie chirurgicale
 GALLIARD Parasitologie
 GASTINEL Bactériologie
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale
 GAYET Physiologie
 DE GENNES Pathologie médicale
 GIROUD Histologie
 HAGUENAU Pathologie médicale
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
 HAZARD Pharmacologie
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène

MM.

LACOMME Obstétrique
 LANTUEJOUL Obstétrique
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LELONG Pathologie médicale
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 M^{lle} J. LEVY Pharmacologie
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale
 MOLLARET Pathologie médicale
 MOREAU Pathologie médicale
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale
 OBERLING Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE Médecine légale
 PORTES Obstétrique
 RENARD Ophtalmologie
 RICHEL Physiologie
 SANNIE Chimie biologique
 SENEQUE Pathologie chirurgicale
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale
 VIGNES Obstétrique
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale
 BUSQUET Pharmacologie
 CHAILLEY-BERT Physiologie
 CHENIOT Obstétrique

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale
 LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie
 PHILIBERT Bactériologie
 VAUDESCAL Obstétrique

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE ..
 AUBERTIN
 BRULE
 CHABROL
 CHIRAY
 DONZELOT
 DUVOIR
 LIAN
 PASTEUR - VAL-
 LERY-RADOT
 SEZARY
 Clinique médicale

MM.

BASSET
 BROCC
 CADENAT
 GATELLIER
 HEITZ-BOYER ..
 MOURE
 QUENU
 SCHWARTZ
 VELTER
 Clinique chirurgicale

MM.

ECALLE
 LE LORIER
 LEVY-SOLAL
 METZGER
 Clinique obstétricale

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé .. Education physique
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique
 PHILIBERT, agrégé Microbiologie
 RUPPE Stomatologie
 WEIL-HALLE Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Docteur FIESSINGER,

*Professeur de Pathologie expérimentale et comparée à la Faculté,
Médecin de l'Hôpital Necker*

qui a bien voulu nous faire le très grand honneur d'être notre Président de Thèse. Avec notre reconnaissance profondément respectueuse.

A notre MAITRE, le Docteur LAEDERICH,

Médecin de l'Hôpital Necker,

auquel nous devons le sujet de cette Thèse et sa documentation. En remerciement de l'enseignement qu'il nous a toujours si généreusement dispensé.

A Monsieur le Docteur Robert WORMS,

qui nous a guidé dans notre travail et aidé de ses précieux conseils. Nous lui exprimons toute notre gratitude.

A Monsieur MENTZER,

à qui nous devons tous nos examens de laboratoire. Nos remerciements sincères.

A mes MAITRES dans les Hôpitaux :

Stage :

MM. ABRAMI,
SCHWARTZ,
WEILL-HALLÉ,
AUBERTIN.

Externat :

MM. LEVEUF,
NICAUD,
AUBERTIN,
LAEDERICH.

A mes PARENTS.

A ma FAMILLE.

A tous mes AMIS.

AVANT-PROPOS.

Nous avons pris comme sujet de Thèse « Les effets de l'administration d'acide ascorbique dans un cas de maladie d'Addison ».

Ce cas, qui a déjà fait l'objet sous ce titre d'une communication récente à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris ⁽¹⁾, a été observé dans le service de Monsieur le Docteur Laederich, Médecin de l'Hôpital Necker.

Nous ne saurions trop remercier notre vénéré Maître de la bienveillance qu'il nous a témoignée en fixant notre choix sur un sujet touchant un problème de plus en plus à l'ordre du jour et dont la solution, n'ayant pas encore été mise au point à l'heure actuelle, ne cesse cependant de marquer de constants progrès grâce à l'ardeur et à la ténacité de nombreux chercheurs : le problème des rapports existant entre vitamines et hormones.

(1) MM. LAEDERICH, WORMS, PAYET et MENTZER : « Les effets de l'administration d'acide ascorbique dans un cas de maladie d'Addison », Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, janvier 1938, p. 133.

INTRODUCTION.

Il n'est pas possible d'aborder un sujet ayant trait à la thérapeutique de la maladie d'Addison sans rappeler brièvement auparavant les grandes médications de cette affection et les progrès réalisés dans son traitement au cours de ces dernières années.

Addison décrivait en 1855 parmi les anémies graves le syndrome d'insuffisance surrénale chronique qui porte son nom. Aux environs de 1856, Brown-Séquard, inaugurant par cette découverte l'endocrinologie, montra que les capsules surrénales étaient indispensables à la vie. Plus tard, on apprit à distinguer la médullo-surrénale, véritable annexe du système nerveux végétatif, sécrétant l'adrénaline, et dont l'ablation n'entraîne pas la mort, de la cortico-surrénale, d'importance vitale, dont l'extirpation est suivie des phénomènes observés en clinique au cours de la maladie d'Addison.

Depuis la découverte de Brown-Séquard, on s'est efforcé de capter la sécrétion de ces glandes endocrines, d'en étudier les effets, afin d'en utiliser les propriétés thérapeutiques. Ces recherches ont abouti à la découverte des extraits cortico-surrénaux.

Par ailleurs, se plaçant sur d'autres terrains, de nombreux auteurs ont récemment enrichi la thérapeutique de la maladie d'Addison d'acquisitions nouvelles.

À l'heure actuelle, on peut ramener à trois les mé-

thodes d'endocrinothérapie : la greffe, l'hémocrinothérapie, l'opothérapie. La greffe fut expérimentée chez les Addisoniens, mais semble provisoirement abandonnée. L'hémocrinothérapie n'a pas été employée. Seule l'opothérapie, qui transmet au malade la glande elle-même ou ses extraits par voie digestive, interstitielle, ou veineuse, est utilisée.

Avant les extraits cortico-surrénaux, c'est à la glande totale qu'on avait recours, soit sous forme de glande fraîche (méthode de Muirhead, par exemple), soit sous forme d'extrait sec, de poudre, de glande. Même on était allé jusqu'à la préparation d'extraits injectables de glande totale, employés jusqu'à ces derniers temps. Longtemps le traitement de la maladie d'Addison s'est résumé à cet extrait surrénal total et à l'adrénaline, l'extrait, administré par la bouche ou en injection, constituant le traitement de fond de la maladie, l'adrénaline, par voie parentérale, représentant la thérapeutique des accidents aigus. Au total, le résultat était très mauvais : les malades succombaient inéluctablement dans un bref délai ; à titre exceptionnel, leur vie se prolongeait durant quelques années.

Aujourd'hui, toutes ces méthodes ont cédé le pas à l'extrait cortico-surrénal.

C'est en 1929 qu'Hartmann et ses élèves, d'une part, Swingle et Pfiffner d'autre part, parvinrent à extraire l'hormone cortico-surrénale. Depuis cette date, l'emploi des extraits cortico-surrénaux dans le traitement de la maladie d'Addison s'est largement répandu. De bons résultats ont été incontestablement obtenus. On a

pu ainsi transformer l'état de nombreux Addisoniens. Toutefois, la réponse individuelle à l'hormonothérapie semble des plus variable. Dans certains cas, l'amélioration est considérable : asthénie, troubles digestifs, douleurs disparaissent ; la pigmentation diminue ; le poids augmente ; la résistance aux infections s'accroît ; les constantes humorales s'améliorent. Chez d'autres malades, l'influence du traitement ne se fait sentir que durant quelques semaines ou quelques mois, pour disparaître ensuite complètement : c'est à de tels cas que s'applique le terme de cortico-résistance ou de stade irréversible (Hartmann et Winter, 1933). Enfin, certains Addisoniens ne réagissent en aucune façon, ce qui arriva chez notre malade. On a tenté d'expliquer ces échecs : on a incriminé l'intervention d'infections surajoutées, l'emploi de doses insuffisantes, l'inefficacité des produits spécialisés ; enfin, il semble qu'en thérapeutique endocrinologique, même lorsqu'il s'agit d'opothérapie substitutive, il faille tenir compte de l'état de la glande : d'où la notion qu'on doit traiter les Addisoniens précocément.

En fait, les extraits cortico-surrénaux sont et restent le traitement de choix de la maladie d'Addison, celui auquel on devra tout d'abord faire appel. Leur action est effective s'ils sont donnés à dose adéquate. C'est le seul traitement de réelle valeur dans les crises aiguës. Toutefois, dans les cas où aucune amélioration ne se produit, on pourra recourir à d'autres médications.

La thérapeutique de la maladie d'Addison ne se borne

plus, en effet, actuellement à l'extrait cortico-surrénal. Au fur et à mesure que l'on connaissait mieux les caractères de l'affection, des médications complémentaires s'ajoutaient à la cortine.

Les travaux de Bauman et Kurland (1926), Marine et Bauman (1927), Loeb (1932-1933), et plus récemment Allott (1936), montrèrent chez les Addisoniens et les animaux surrénalectomisés une diminution du ClNa sanguin. Achard et Rivoire (1931) introduisirent les premiers la médication chlorurée-sodique dans la maladie d'Addison. Leurs résultats satisfaisants furent confirmés depuis. Ce traitement amène une disparition des troubles digestifs, des douleurs, une diminution de l'asthénie. La tension artérielle se relève. Mais le sel n'empêche ni les crises, ni l'évolution ultérieure de la maladie, même sous forme de sérum hypertonique administré par voie veineuse. Néanmoins, dans les périodes de calme, où la situation semble stationnaire, on peut supprimer toute thérapeutique ou la limiter à l'absorption buccale de sel.

Enfin, la cystéine, avec les extraits cortico-surrénaux et le ClNa, est la troisième des médications le plus généralement employées de la maladie d'Addison. Les glandes cortico-surrénales jouent un grand rôle dans le métabolisme du soufre: ce métabolisme est troublé dans la maladie d'Addison: le rapport entre soufre oxydé et soufre total est très abaissé, et le glutathion diminué dans le sang. Le traitement par la cystéine, corps soufré, fut suggéré par Rivoire, se basant sur les travaux de Loeper et de Binet. Les effets

se feraient en général sentir sur la tension artérielle et la pigmentation. Il est actuellement difficile de juger la thérapeutique par la cystéine, employée le plus souvent concurremment avec le sel.

Fréquemment, en effet, il y a avantage à associer les trois grandes médications de la maladie d'Addison. L'adjonction de chlorure de sodium permet de diminuer les doses de cortine, celle-ci n'agissant d'ailleurs peut-être sur la tension artérielle qu'associée au sel. On peut également alterner la rechloruration et l'hormonothérapie.

D'autre part, la lutte contre la déshydratation, contre l'hypoglycémie, si fréquente et, dans les périodes de crise, les injections d'adrénaline, d'huile camphrée, d'ouabaïne, de coramine jointes aux hautes doses de cortine, auront les meilleurs effets. Le repos complet, la prophylaxie des maladies infectieuses, un régime riche en substances calorigènes, compléteront le traitement.

Tel est, rapidement tracé, le traitement actuel de la maladie d'Addison. Parmi les méthodes dont s'est enrichie, dans ces derniers temps, la thérapeutique de cette affection, l'hormonothérapie cortico-surénale, la rechloruration, et accessoirement les injections de cystéine, sont les plus utilisées. Au contraire, l'administration d'acide ascorbique, qui trouve sa justification dans les travaux de Szent-Gyorgyi, paraît n'avoir été que rarement prescrite, du moins avec succès. Nous venons pour notre part, dans le service de notre Maître,

le Docteur Laederich, d'en observer des effets particulièrement favorables.

Nous cherchions avant tout à mettre en évidence chez notre malade la carence en acide ascorbique. Au cours du test, qui nécessita l'administration prolongée de doses importantes de ce corps, nous avons pu constater une transformation de l'état de notre Addisonien.

Du point de vue biologique, il n'est pas douteux que notre malade accusait une carence marquée en acide ascorbique, décelable par la méthode d'Harris et Ray. Nous avons en cela apporté confirmation à un certain nombre d'observations antérieures, trop peu nombreuses cependant pour qu'on puisse parler d'un signe constant au cours de la maladie d'Addison.

Le résultat thérapeutique est plus discutable. En pleine poussée évolutive, alors que le traitement classique n'avait pas donné les résultats escomptés, une amélioration, remarquable par sa rapidité, se produisit, sous l'influence, semble-t-il, de l'important apport en acide ascorbique. Il existe, certes, au cours de la maladie d'Addison, des rémissions spontanées. Mais, dans notre cas, la disparition des plus graves symptômes fut trop rapidement acquise, corroborée au surplus par la réparation de la carence vitaminique, pour que l'on puisse penser à une coïncidence. Nous ne croyons cependant en aucune façon avoir guéri notre malade. Sur son avenir, nous ne manquons pas de formuler les réserves d'usage.

En ce qui concerne même le résultat partiel, qui, comme nous le verrons, consista principalement en une

diminution notable de l'asthénie et une disparition des troubles digestifs, nous ne pouvons tirer de conclusions définitives. Notre observation s'est, en effet, limitée à un seul cas. Nous avons pu trouver d'autres observations d'Addisoniens traités par l'acide ascorbique, à vrai dire à des doses beaucoup plus faibles et pendant une moins longue période, qui ne concordent pas ou ne concordent que partiellement avec la nôtre. Enfin, notre expérience ne porte que sur un laps de temps assez court, et bien que les heureux effets semblent s'être renouvelés au cours d'une deuxième poussée de la maladie, nous ne pouvons penser que le même traitement puisse agir efficacement en dehors des poussées, sur l'évolution générale de la maladie ; de même, nous ne pouvons savoir si la réponse à la vitaminothérapie, lors de poussées ultérieures, sera identique.

Si nous n'avons pas le droit de tirer de conclusions thérapeutiques formelles, du moins un point demeure, c'est que, dans certains cas de maladie d'Addison, on constate une carence prononcée en acide ascorbique, ce qui doit inciter à compléter le traitement classique de cette affection par la vitaminothérapie C.

PREMIERE PARTIE.

OBSERVATION PERSONNELLE.

Voici, dans ses grandes lignes, l'histoire du malade que nous avons observé :

Le nommé B..., âgé de 31 ans, infirmier, entre le 9 septembre 1937 à l'hôpital Necker, pour une asthénie profonde, s'accompagnant de troubles digestifs.

Le début, progressif, de la maladie remonte au mois de mai de cette même année 1937. A la suite d'un abcès dentaire, le malade qui jusque-là jouissait d'une santé satisfaisante, commença à se plaindre d'une lassitude croissante, avec sensation de courbature, qui alla de jour en jour en s'accroissant. Le moindre effort, la moindre marche, déterminaient une impression de fatigue extrême qui contraignait le malade à se reposer fréquemment.

Bientôt les troubles gastro-intestinaux font leur apparition. Le malade perd l'appétit, accuse des nausées à chaque prise d'aliments et, alors qu'il avait auparavant tendance à la constipation, présente des périodes de deux à trois jours de diarrhée abondante.

Dans le même temps, l'attention du malade est attirée par la teinte brune de ses téguments. Mais il ne s'en inquiète pas, car il l'attribue aux effets des rayons solaires.

Dès juin cependant, la situation s'est nettement aggravée. Un traitement symptomatique n'a été suivi d'aucune amélioration. L'asthénie s'accroît de jour en jour ; toute résistance à la fatigue est vaine, et le malade épuisé demeure presque continuellement allongé ou assis. La persistance de la mélanodermie et son accen-

tuation dans les mois qui suivent l'inquiètent maintenant, et l'apparition de vomissements, de douleurs lombaires, l'amaigrissement de 10 kg. depuis le début de la maladie font qu'il se décide enfin à se faire hospitaliser.

A son entrée à l'hôpital, on est frappé d'emblée à l'examen par la mélanodermie. La teinte brune, diffuse, donne à la peau un fond uniforme sur lequel se détachent, aux mains, aux avant-bras, au-devant de l'abdomen, de petites macules lenticulaires plus foncées. Cette pigmentation prédomine au niveau des régions découvertes, visage, cou, dos des mains, au niveau également des régions normalement pigmentées, mamelon, scrotum et racine de la verge, plis axillaires et inguinaux. Les phanères ne semblent pas, au dire du malade, avoir participé au processus mélanodermique. Par contre, la muqueuse jugale, la voute du palais, le voile et la muqueuse sub-linguale, sont parsemés de larges taches ardoisées à contours irréguliers. Les autres muqueuses sont indemnes de toute pigmentation.

L'asthénie n'est pas moins significative. Notre malade répugne à se lever; un effort prolongé exagère l'impression pénible qu'il ressent, et ce caractère de fatigabilité musculaire se retrouve aux épreuves d'usage. L'asthénie psychique est également frappante; le malade, apathique, ne s'intéresse plus à ce qui l'entoure, et ne songe plus à réagir contre sa dépression grandissante.

La frigidité et l'impuissance sexuelle sont complètes.

Les bruits du cœur sont normaux. Le pouls est petit, régulier, rapide : 82. La tension artérielle est à 10-7 à l'appareil de Vaquez.

Par ailleurs, abdomen normal, sans points douloureux à la palpation. Aucun signe subjectif ou objectif de lésion respiratoire. Radiographie thoracique nor-

male. Pas d'adénopathies. Appareil génito-urinaire normal; ni sucre ni albumine dans les urines. Aucun signe neurologique.

Température normale : 36°8 le matin, 37°2 le soir.
Poids : 52 kg.

Examens de Laboratoire :

1. Numération globulaire : Hématies, 4.160.000; Leucocytes, 5.600; Hémoglobine, 80 p. 100; Polynucléaires neutrophiles, 51; éosinophiles, 7; grands mononucléaires, 2; moyens, 15; lymphocytes, 17; formes de transition, 7; myélocytes neutrophiles, 1.

2. Glycémie, 0 gr. 70.

3. Cholestérinémie, 2 gr. 04.

4. Glutathionémie, 74 milligrammes par litre.

5. Wassermann : négatif dans le sang.

6. Cuti-réaction à la tuberculine : fortement positive.

Evolution :

Soumis à un repos complet, le malade reçoit chaque jour une injection d'hormone cortico-surrénale de fabrication française, à laquelle on ajoute bientôt l'injection intra-veineuse, également quotidienne, de 20 cc. de sérum salé hypertonique.

L'état général cependant s'aggrave progressivement. A dater du 1^{er} octobre, le malade ne quitte plus son lit. Quelques jours plus tard, se plaignant d'une sensation intense de froid, il restera des heures durant enfoui sous ses couvertures dans une immobilité absolue. Les troubles digestifs ne sont pas moins sévères : l'anorexie est complète, les vomissements quotidiens, la constipation alterne avec les crises diarrhéiques. L'hypotension persiste : 9,5-7. La pigmentation a plutôt tendance à s'accroître. Le malade continue à maigrir : de 52 kg. à son entrée, son poids est passé en un mois à 48 kg.

Ainsi nous assistions, malgré le traitement habituel, à une aggravation chaque jour plus sensible de l'état de notre malade.

Traitement par l'acide ascorbique.

Le 11 octobre 1937, le traitement par la vitamine C est institué. Toute autre médication a été supprimée. Le malade ingère chaque jour, en une prise unique, avant le repas du midi, une solution de 1 gr. d'acide ascorbique.

Dès le troisième jour de ce traitement, deux jours avant l'apparition de l'acide ascorbique dans les urines, l'amélioration clinique se dessine. Les troubles gastro-intestinaux disparaissent les premiers : les vomissements s'arrêtent ; la diarrhée cesse ; l'appétit réapparaît et le malade demande à manger. Dès lors les progrès vont être étonnamment rapides. La frilosité disparaît. Le 20 octobre, neuvième jour du traitement, le malade se lève ; il peut bientôt aller et venir dans la salle. Il s'intéresse à son entourage, à la vie extérieure. Les troubles génitaux disparaissent à leur tour et de nouveau le malade présente des érections. Une angine avec fièvre est supportée sans la moindre défaillance. La tension artérielle, peu changée, atteindra le 3 novembre 10,5-7. Le poids du malade, enfin, remonte progressivement au cours du traitement, passant de 48 kg. à 50 kg. 400 le 13 novembre.

Parallèlement, les signes humoraux ont subi une notable amélioration. La glycémie est passée, le 10 novembre, à 0 gr. 89. A cette même date, la glutathionémie atteint 320 milligrammes par litre.

Enfin, la mélanodermie s'est atténuée. Le 15 novembre, l'éclaircissement de la pigmentation cutanée et muqueuse est évident. Il progressera encore dans les jours qui suivent, pour rester enfin stationnaire, le malade conservant toujours le teint foncé.

Tel était le résultat obtenu à la suite d'un mois de traitement par l'acide ascorbique. Celui-ci, commencé le 11 octobre, fut interrompu le 12 novembre. Entre-temps, les doses administrées varièrent ou furent interrompues provisoirement suivant l'élimination urinaire.

Par la suite, l'état du malade fut satisfaisant. Il menait une vie assez rapprochée de la vie normale, son poids variait entre 50 et 51 kg., sa température était normale : 36°8 le matin, 37°2 le soir. Vérifié de temps à autre, le test de l'élimination d'acide ascorbique dans les urines donnait des chiffres que l'on rencontre en moyenne chez les sujets normaux.

Au début de janvier 1938, cependant, le poids du malade baissa à 49 kg. L'appétit diminua. La tension artérielle, le 10 janvier, était à 9,5-6.

Le traitement par l'acide ascorbique fut repris le 18 janvier 1938, et rapidement suivi de l'amélioration déjà observée la première fois.

A l'heure actuelle, l'état du malade est bon ; il prend cependant certaines précautions, évite les fatigues. Il conserve une pigmentation assez accusée, bien qu'extrêmement faible en comparaison de celle qu'il présentait avant l'institution du traitement par l'acide ascorbique.

En résumé, notre malade présente à son entrée à l'hôpital, les symptômes typiques de la maladie bronquée d'Addison. Son asthénie, ses troubles digestifs, son hypotension, sa mélanodermie étaient assez suggestifs pour imposer sans conteste ce diagnostic. Les signes humoraux vinrent apporter confirmation à la clinique.

Evidemment, la preuve anatomique manque. Cependant, la symptomatologie semble suffisamment nette pour écarter tout autre diagnostic. D'autre part, si nous

n'avons trouvé aucune lésion concomitante de tuberculose en évolution, les antécédents du malade nous ont toutefois révélé un passé d'affections broncho-pulmonaires à répétition, avec de temps à autre réaction pleurale, qui, joint à sa cuti-réaction fortement positive, paraît devoir apporter de fortes présomptions en faveur d'une étiologie bacillaire.

Le traitement qui est aujourd'hui de règle en pareil cas fut alors mis en œuvre. Mais ni les injections d'extrait cortico-surrénal, ni les injections intra-veineuses de sérum salé hypertonique ne se montrèrent douées de la moindre action. Bien plus, l'état du malade déclinait chaque jour, et après deux semaines de traitement ininterrompu, son état était devenu celui des grands Addisoniens.

C'est alors que nous instituons, à l'exclusion de toute autre thérapeutique, l'administration per os d'acide ascorbique et à des doses fort élevées. Ce traitement est rapidement suivi d'une amélioration notable des signes cliniques. Les signes humoraux sont également favorablement modifiés.

Nous n'avons pas pu nous résigner à considérer cette régression des symptômes comme une conséquence d'une rémission spontanée de la maladie, et nous tendons à croire que l'administration d'acide ascorbique est à l'origine de ce beau résultat thérapeutique. L'amélioration obtenue par le même traitement au cours d'une nouvelle aggravation de la maladie vint d'ailleurs appuyer notre point de vue.

DEUXIEME PARTIE.

CHAPITRE PREMIER.

GENERALITES SUR L'ACIDE ASCORBIQUE.

Rappelons tout d'abord brièvement ce qu'est l'acide ascorbique, ses propriétés essentielles, son métabolisme, ses indications thérapeutiques principales.

Depuis longtemps, on avait observé que les épidémies de scorbut étaient dues à l'absence, dans le régime, d'aliments frais. Les anciens auteurs considéraient que les légumes, les fruits contenaient une substance anti-scorbutique. Les essais expérimentaux de Holst et Froelich (1907), Funck (1914), Drummond (1918), précisèrent l'activité biologique de cette substance, qui fut dénommée, en attendant une connaissance plus précise, vitamine C. C'est à Szent-Gyorgyi que revient l'honneur de l'identification définitive de cette vitamine : en 1928, reprenant les travaux de Bezssonoff, il isole de la surrénale et du chou un corps fortement réducteur, l'acide hexuronique, auquel, en 1932, il donne le nom d'acide ascorbique : ce corps possède, en effet, une action préventive et curative sur le scorbut expérimental, et il semble bien établi que l'acide ascorbique est la vitamine C. Un nouveau progrès fut

réalisé dans sa connaissance le jour où Reichstein (1933), puis Haworth, la même année, réussirent sa synthèse.

L'acide ascorbique est aujourd'hui un corps bien défini. C'est une substance que l'on peut obtenir à l'état cristallisé, soluble dans l'eau (vitamine hydro-soluble) et dans l'alcool, lévogyre (la forme droite est inactive), présentant, nous y reviendrons, une absorption assez caractéristique dans l'ultra-violet. Sa formule brute est $C^6H^8O^6$.

Mais sa propriété de beaucoup la plus intéressante est son pouvoir réducteur puissant. On connaissait depuis longtemps déjà la facile oxydabilité de la vitamine C. De fait, l'acide ascorbique, sous l'influence d'une oxydation ménagée, abandonne facilement deux atomes d'hydrogène. Cette réaction est réversible : l'acide ascorbique oxydé, ou acide didéhydroascorbique, peut fixer deux atomes d'hydrogène pour reprendre sa forme première ou réduite. Cette réversibilité a le plus grand intérêt biologique. Suivant qu'il revêt l'une ou l'autre forme, l'acide ascorbique peut, en effet, abandonner ou, au contraire, capter deux atomes d'hydrogène, jouant un rôle de premier plan dans les processus d'oxydo-réduction cellulaire : corps tampon s'opposant à ses variations, il contribue à maintenir la fixité du rH , une des constantes importantes de l'organisme. Cependant, poussée plus loin, l'oxydation devient irréversible par apparition de fonctions carboxyles dans la molécule.

A l'heure actuelle, nombre de notions sont acquises sur la biologie de l'acide ascorbique. Il existe, en ce qui

concerne les besoins en vitamine C, deux espèces d'organismes : les espèces carençables (homme, singe, cobaye), incapables de réaliser sa synthèse; les espèces non carençables, représentant la presque totalité des animaux, qui peuvent réaliser sa synthèse à partir d'un régime qui en est dépourvu. Toutefois, dans les espèces carençables et plus particulièrement chez l'homme, il semble bien qu'il existe chez le fœtus une réelle faculté de synthèse, incapable cependant d'empêcher l'apparition de lésions scorbutiques lorsque l'apport exogène est insuffisant. D'autre part, chez l'adulte carençable, certains organes, comme le cristallin et l'hypophyse, pourraient également synthétiser l'acide ascorbique.

Quoi qu'il en soit, chez les animaux carençables, l'apport de vitamine C par l'alimentation est indispensable. Lorsque cet apport est insuffisant, le premier résultat est la baisse du taux des organes en acide ascorbique. Nous parlerons plus bas, en exposant notre méthode, des procédés de détection et de dosage de ce corps. Notons simplement qu'ils permettent de déceler et de doser la vitamine C dans les tissus et jusque dans la cellule. Chaque tissu, chaque organe présente un taux assez bien défini, et pour ainsi dire caractéristique, en acide ascorbique. Giroud et Leblond distinguent : 1°) des organes riches, contenant de 1 mg. 20 à 1 mg. 90 d'acide ascorbique par gramme de tissu frais : cortico-surrénale, corps jaune, cellules interstitielles du testicule, hypophyse; 2°) des organes à taux intermédiaire, 0 mg. 10 à 0 mg. 30 : la plupart des autres organes;

3°) des organes et tissus pauvres : tissu conjonctif et ses dérivés. Les chiffres donnés sont ceux que l'on trouve chez les animaux non carençables. Chez les animaux carençables, les variations sont considérables, en rapport direct avec l'alimentation.

Si le taux des organes dépend chez l'homme, espèce carençable, de l'apport alimentaire, réciproquement ses besoins en acide ascorbique dépendent de la quantité mise en réserve dans l'organisme. La dose quotidienne nécessaire aux adultes de 70 kg. se monterait, dans les conditions normales, à 60 mg. environ. Il est inutile de rappeler quels sont les aliments riches en acide ascorbique : ce sont les mêmes, et dans le même ordre de richesse, que ceux que l'on connaissait contenir surtout la vitamine C. L'absorption a lieu par l'intestin, d'où l'acide ascorbique passe dans la circulation générale qui le répartit dans l'organisme. Il est alors utilisé à rétablir le taux normal des tissus ; le surplus est détruit, mis en réserve par le foie ou éliminé.

L'absorption intestinale est facilement mise en évidence par la méthode histo-chimique de détection de l'acide ascorbique. On peut ainsi le suivre à travers les parois du grêle. L'intestin se montre particulièrement riche en comparaison des autres portions du tube digestif. Le sang, au contraire, contient d'ordinaire peu d'acide ascorbique, et celui-ci surtout sous sa forme oxydée, alors que les organes contiennent la forme réduite ; les parois des petits vaisseaux sont plus riches que celles des gros, et cette notion est intéressante si nous la rapprochons de ce que l'on con-

naît des lésions hémorragiques observées au cours du scorbut. Le foie, organe fixateur, est riche; mais les réactions qu'il présente sont loin d'avoir une intensité en rapport avec cette richesse, ce qui a fait penser que l'acide ascorbique doit s'y trouver sous une forme spéciale, ou que certaines substances y jouent un rôle protecteur contre son oxydation. Le rein, enfin, organe éliminateur, présente un taux variable, mais normalement assez bas.

Chez l'homme, avec la nourriture habituelle, l'élimination journalière serait d'environ 30 à 40 mg. Mais elle subit des variations suivant l'importance de l'apport alimentaire. De fait, chez les sujets normaux, la recherche de l'acide ascorbique dans les urines donne des résultats très inconstants: il est intéressant de constater, par exemple, qu'en hiver, on ne trouve pour ainsi dire pas d'acide ascorbique dans les urines, même avec un régime non carencé, et alors que les tests d'excrétion se montrent normaux, tandis qu'à la belle saison, avec le régime ordinaire, l'élimination redevient décelable (*).

Dans les expériences de sursaturation, on ne retrouve jamais la totalité de l'acide ascorbique injecté ou ingéré. Il semble donc qu'en dehors de l'élimination, il faille envisager une destruction de la vitamine C. Les organes se chargent jusqu'à un taux qu'ils ne dépassent jamais. Le surplus est mis en réserve, détruit ou éliminé. Il ne semble pas y avoir de phéno-

* MENTZER: recherches personnelles à l'aide de la méthode décrite plus bas.

mènes d'hypervitaminose C. Par contre, en cas d'insuffisance de l'apport alimentaire, il se développe un état de carence avec ou sans traduction clinique : nous aurons à revenir sur ce point.

Terminons-en avec le métabolisme de l'acide ascorbique en signalant l'action que semble exercer sur lui le corps thyroïde : les animaux thyroïdectomisés et soumis au régime carencé ne sont plus curables par l'acide ascorbique : les injections d'extrait thyroïdien font baisser la teneur des organes, permettant d'extérioriser une carence fruste. D'autre part, l'apport en autres vitamines conditionne en partie le métabolisme de la vitamine C. Ces questions touchent les rapports entre vitamines et hormones et ceux, bien connus, des vitamines entre elles.

Telles sont les notions essentielles que nous tenions à rappeler sur la nature et la biologie de l'acide ascorbique. Le rôle important qu'il joue dans l'organisme a fait que, dès sa découverte, son emploi s'est aussitôt généralisé. Son action a été expérimentée dans les affections les plus diverses avec des résultats inégaux.

Evidemment, l'indication majeure de l'acide ascorbique se trouve dans le scorbut. Son efficacité dans cette affection est manifeste. Les plus beaux succès ont été obtenus à l'aide de ce corps ; d'autant plus que l'administration de vitamine C sous cette forme est précise, car on peut en donner une quantité définie, active, la voie intra-veineuse étant possible, bien tolérée enfin : pas de phénomènes d'hypervitaminose. Tout au plus a-t-on signalé quelques troubles légers en rela-

tion avec une hypervagotonie après administration de doses importantes chez le tout jeune enfant.

L'intensité des troubles métaboliques et anatomiques constatés au cours du scorbut et que l'administration d'acide ascorbique fait disparaître, ont permis d'envisager la possibilité de son action en dehors du scorbut classique : c'est ainsi qu'il fut employé dans les syndrômes hémorragiques avec des résultats variables. Dans les troubles du système osseux et dentaire, on a pu obtenir des améliorations non négligeables. Par ailleurs, la vitamine C a été essayée avec plus ou moins de succès en ophtalmologie, dans les hémorragies du vitré et dans la cataracte : on sait, en effet, que l'acide ascorbique disparaît du cristallin, lorsque se forme la cataracte sénile ou toxique. Citons également sans y insister ici, son emploi dans certaines affections digestives, dans les intoxications et les infections, son action sur le fonctionnement de certaines glandes endocrines ; nous développerons ces questions par la suite. Enfin, des recherches sont entreprises à l'heure actuelle pour déterminer les rapports entre vitamine C et cancer.

En fait, son innocuité permet la facile expérimentation de l'acide ascorbique. A la base du métabolisme cellulaire et, par conséquent, du métabolisme général, il n'est pas douteux qu'il puisse agir dans les affections les plus variées. Toutefois, on ne doit accepter son efficacité comme réelle que dans un nombre de cas assez limité. Nous ne saurions juger actuellement la question. Avec le recul du temps, il est probable que les in-

dications de l'acide ascorbique se feront plus restreintes et plus précises. Pour beaucoup d'entre elles, en effet, nous ne sommes encore qu'à la phase expérimentale et les résultats obtenus portent sur trop peu de cas pour être définitifs. C'est dans ce sens qu'il faut prendre notre modeste contribution à l'étude des effets de l'acide ascorbique dans la maladie d'Addison.

CHAPITRE II.

LA CARENCE EN ACIDE ASCORBIQUE CHEZ NOTRE ADDISONIEN.

Les premières recherches sur l'acide ascorbique avaient montré la forte teneur des cortico-surrénales en cette vitamine. Aussi a-t-on pu penser qu'on devait, au cours des lésions de ces glandes, noter des signes de carence en vitamine C.

Comme l'ont montré Mouriquand et ses collaborateurs (1), l'avitaminose C, comme les autres avitaminoses, passe par deux stades successifs : un premier stade de carence latente, un deuxième, de carence confirmée. Que les signes cliniques de scorbut fassent défaut dans la maladie d'Addison, cela ressort clairement de tout ce que nous savons de cette affection. L'existence d'une carence latente, par contre, n'a fait l'objet que de travaux peu nombreux.

Pour déceler une telle déficience, deux méthodes sont à notre disposition : le dosage de l'acide ascorbique dans les organes, ou sa recherche dans les urines.

L'abaissement du taux des organes est, en effet, le premier signe de déficit en vitamine C. Chez les animaux non carençables, avec des régimes insuffisants, on voit ainsi le taux surrénalien tomber par exemple de 1 mg. 5 par gramme de tissu frais (taux normal) à 0 mg. 20, ce qui correspond à la précarence, et même

à 0 mg. 05, ce qui correspond à la carence [Giroud et Leblond (2)]. Mais il n'existe pas, à notre connaissance, de recherches portant sur la teneur des organes en acide ascorbique chez les Addisoniens, ni de résultats expérimentaux.

La recherche pure et simple de l'acide ascorbique dans les urines ne fournit que des résultats peu démonstratifs. L'importance de l'excrétion urinaire est, en effet, très variable, en particulier elle dépend directement de l'apport alimentaire.

La méthode des tests, tel celui d'Harris et Ray (3) représente un grand progrès. Comme l'ont montré ces deux auteurs, il n'est pas de meilleure méthode pour apprécier le métabolisme de la vitamine C que l'administration per os d'une quantité importante d'acide ascorbique et sa recherche dans les urines; cette méthode permet de déceler la carence vitaminique. Alors qu'un sujet normal soumis à une telle surcharge élimine rapidement par les urines une grande partie de l'acide qu'on lui fournit en supplément de ses besoins, au cours des états de carence, où avant l'épreuve il n'y a pas d'acide ascorbique dans les urines, l'ascorbicurie ne se manifeste, par exemple, qu'après 4 ou 5 jours de cure, nécessaires à la reconstitution des réserves épuisées. Lors de l'administration d'acide ascorbique, l'élimination ne commence, en effet, qu'après que les organes ont repris leur taux normal.

C'est cette méthode d'Harris et Ray que nous avons utilisée chez notre malade. Elle nous a donné les résultats suivants :

Dates	Quantité d'acide ascorbique ingérée par jour	Dose éliminée dans les urines par 24 heures
Octobre 10	0	néant
11	0 gr. 60	"
12	1 gr.	"
13	1 gr.	"
14	1 gr.	"
15	1 gr.	130 mg.
16	0 gr. 10	52 mg.
17	0 gr. 10	60 mg.
18	0 gr. 10	10 mg.
19	1 gr.	57 mg.
20	1 gr.	91 mg.
21	0 gr. 10	14 mg.
22	0 gr. 10	5 mg.
23	1 gr.	180 mg.
24	1 gr.	186 mg.
25	0	86 mg.
26	0 gr. 10	59 mg.
27	1 gr.	177 mg.
28	0 gr. 10	70 mg.
29	0 gr. 10	42 mg.
30	1 gr.	337 mg.
31	0	22 mg.
Novembre 1	0	30 mg.
2	0 gr. 20	33 mg.
3	0 gr. 20	32 mg.
4	0	3 mg.
5 au 9	0	0
10	0 gr. 50	24 mg.
11 au 15	0	0
16	1 gr.	158 mg.
17 au 22	0	
23	1 gr.	150 mg.

En résumé, pendant les 4 premiers jours de l'épreuve, malgré l'ingestion de 3 grammes 60 d'acide ascorbique, les urines n'en contiennent aucune trace : l'organisme carencé reconstitue ses réserves. Le cinquième jour cependant, l'acide ascorbique apparaît dans les urines. L'organisme est enfin saturé et, comme on le voit chez les sujets normaux, à partir de ce moment, l'ascorbicurie suit fidèlement les variations de l'acide ingéré. Si l'on veut bien comparer ce qui se passe alors avec ce que l'on constate lors du dosage effectué avant le commencement du test, on remarque que le 10 octobre, avant toute ingestion d'acide ascorbique, le sujet n'élimine rien. De même, du 5 au 9 novembre, aucune administration d'acide ascorbique, aucune élimination. Cependant, contrairement à ce qui se produisit le 10 octobre et jusqu'au 14 octobre, où l'administration d'acide ascorbique ne fut suivie d'aucune élimination, les 10 et 16 novembre, une nouvelle ingestion fut suivie d'élimination dans les urines. Ceci prouve bien qu'à elle seule l'absence d'acide ascorbique dans les urines ne peut renseigner sur les états de carence, la pratique du test pouvant seule différencier l'existence d'une déficience en acide ascorbique d'un état normal ou quasi-normal des réserves.

Nous avons effectué le dosage de l'acide ascorbique dans les urines de 24 heures. La dose test était administrée avant le repas de midi. Les urines additionnées d'acide acétique étaient recueillies jusqu'à l'ingestion suivante. Nous avons à notre disposition plusieurs méthodes :

Les méthodes de détection et de dosage de l'acide ascorbique

dans les tissus et produits animaux et végétaux se divisent en deux grand groupes :

1°) Les procédés biologiques : méthode préventive de Hog, et curative de Harris et Miles, contre le scorbut expérimental, sont les seuls infailibles.

2°) Les procédés chimiques, qui se heurtent tous à un obstacle, celui de la spécificité des réactifs employés, sont basés sur le pouvoir réducteur considérable de l'acide ascorbique. Bien que moins précis que la méthode biologique, ce sont les plus couramment employés à cause de leur facilité et de leur rapidité. Nous ne ferons que citer :

— la méthode de Bezssonoff : l'acide mono-molybdo-phosphotungstique donne avec la vitamine C une coloration bleue ;

— la méthode de Tillmans, utilise la propriété de l'acide ascorbique de décolorer le 2-6-dichlorophénol-indophénol : c'est la méthode qui, à notre connaissance, est le plus généralement employée ;

— la méthode de Emmerie et Van Eekelen, avec réduction préalable de la forme oxydée par H^2S , puis dosage par l'une des méthodes précédentes ; la méthode de de Loureiro se base sur ce même principe ;

— enfin, citons la méthode de dosage à l'iode, peu précise, et la méthode spectrométrique, peu employée.

Toutes ces méthodes ont été adaptées au micro-dosage de l'acide ascorbique.

La méthode histo-chimique de Giroud et Leblond, par le nitrate d'argent, est une méthode de détection, non de dosage.

Les méthodes de dosage par procédé chimique que nous venons d'énumérer sont, malheureusement, loin d'être spécifiques. Le virage de l'acide mono-molybdo-phosphotungstique a lieu en présence d'acide urique ; beaucoup de substances, parmi lesquelles les corps à fonction $-SH$ sont les plus importants, décolorent le 2-6-dichlorophénol-indophénol. C'est pourquoi nous leur avons préféré la méthode mise au point par Mentzer et Vialard-Goudou (4), adaptation de celle de Martini et Bonsignore, au

bleu de méthylène. Elle utilise la propriété de l'acide ascorbique de transformer ce corps en son leuco-dérivé, sous l'influence d'une source lumineuse intense. Le dosage s'effectue dans des conditions bien définies. La réaction du milieu a une grosse importance : le pH doit être voisin de 5,8; on doit opérer à la température de 18°; l'exposition à la source lumineuse est de 60 secondes au total, pour une lumière blanche d'une intensité de 300 watts.

Cette méthode, primitivement employée pour le dosage de l'acide ascorbique dans les tissus, a été adaptée secondairement au dosage de ce corps dans les urines. On recueille les urines de 24 heures, préalablement acidifiées par l'acide acétique : on en prélève un échantillon auquel on ajoute une solution tampon pour en maintenir le pH à une valeur constante. Le dosage est ensuite effectué en tenant compte des conditions énoncées plus haut.

Ce procédé est plus spécifique que la méthode de Tillmans : pas d'influence en particulier des dérivés sulfhydrilés. La présence du groupe des réductones, qui réagissent comme l'acide ascorbique vis-à-vis du bleu de méthylène, n'a pas été, jusqu'à présent, constatée dans les urines.

CHAPITRE III.
**AUTRES OBSERVATIONS DE CARENCE
EN ACIDE ASCORBIQUE
DANS LA MALADIE D'ADDISON.**

Nous avons pu retrouver, dans la littérature médicale, que la méthode de diagnostic biologique de l'avitaminose C avait été employée par différents auteurs, soit comme méthode de contrôle, dans les cas de scorbut, soit comme méthode de détection des carences inapparentes.

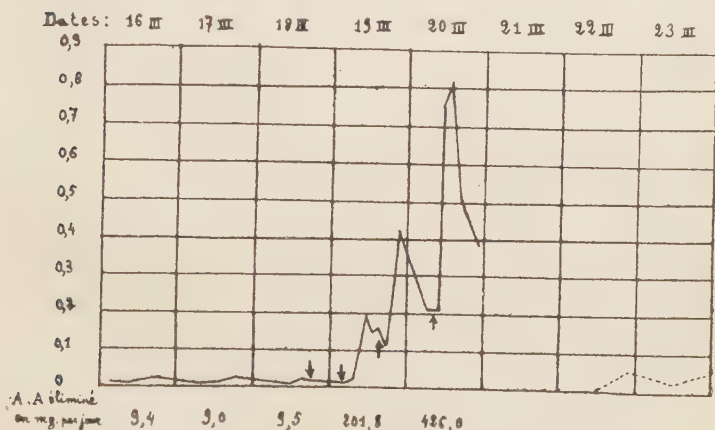
MM. Fiessinger, Dupuy et Aussannaire (5) et M. Lesné (6) l'ont utilisée dans des cas de scorbut, moins pour porter un diagnostic affirmé par la clinique, que pour suivre l'évolution de la maladie.

Mais la méthode prend tout son intérêt dans les cas de carence inapparente. Au cours de l'insuffisance surrénale, on y fit rarement appel, bien que Szent-Gyorgyi le premier eût soulevé la question du rôle de l'acide ascorbique dans la maladie d'Addison (7). Nous n'avons pu trouver, en ce qui concerne l'élimination urinaire d'acide ascorbique chez les Addisoniens, qu'un petit nombre d'observations, celles de Siwe (8), Thaddea (9), Wilkinson et Ashford (10).

Siwe rapporte le cas d'un Addisonien qui, durant 6 mois, avait reçu des quantités importantes de vitamine C et auquel, pendant la convalescence d'une crise déclanchée par une affection grippale, on supprima cet apport supplémentaire en acide ascorbique, le mettant simplement à un régime normal. C'est alors qu'on rechercha la teneur de ses urines en acide ascorbique :

on trouva des chiffres de 9 à 9,5 mg. par jour, ce qui prouve que la carence avait à peu près disparu à ce moment-là, à la suite du régime qu'avait suivi le malade pendant les 6 mois précédents.

Cependant, à la suite d'une ingestion de 0 gr. 60 d'acide ascorbique, le 18 mars, l'élimination urinaire n'a pas augmenté; la même dose, dans la matinée du 19 mars, est suivie au bout de quelques heures d'une réponse assez nette, mais fugace; dans la soirée du même jour, une nouvelle administration de 60 cg. amène une réponse encore plus forte; le lendemain on donne à nouveau une dose identique d'acide ascorbique, et l'on assiste à une notable augmentation du taux urinaire. Le tableau suivant, d'après Siwe, résume les résultats obtenus.



Les flèches indiquent les moments où l'on administra l'acide ascorbique à 0 gr. 60.

En ordonnées : concentration urinaire en acide ascorbique en mg. %.

Cependant, 41 heures plus tard, le patient ne recevant plus d'acide ascorbique, la courbe est retombée au niveau où elle se trouvait avant le commencement de l'épreuve. Le régime riche en vitamine C (jus de citron et d'orange), étant repris alors, est suivi d'une augmentation de l'élimination à un taux nettement au-dessous de la normale, mais moins bas cependant que celui que l'on constatait lorsqu'il n'y avait pas d'apport spécial en vitamine C.

Et Siwe tire de ces constatations les conclusions suivantes : 1°) avec un régime normal, non carencé, les Addisoniens ne réussissent pas à maintenir leur élimination urinaire à la hauteur normale; 2°) une forte dose d'acide ascorbique ne donne presque pas d'augmentation du taux urinaire, contrairement à ce qui se passe chez les sujets normaux, montrant bien qu'il y a une véritable déficience en vitamine C, comme dans le scorbut; ce n'est que lorsque l'organisme est saturé qu'apparaît l'augmentation notable de l'élimination; 3°) quand on cesse l'apport, l'élimination tombe très vite à un niveau très bas, alors qu'un individu normal, même avec un régime tout à fait carencé, continue à éliminer pendant un temps plus ou moins long; bien plus, dans le cas rapporté, l'institution d'un régime riche en acide ascorbique n'amena par la suite qu'une faible augmentation, loin d'atteindre la valeur normale.

Thaddea, en collaboration avec Ammon, montre également l'existence de troubles de l'élimination de la vitamine C dans la maladie d'Addison. Il constate que, tandis que les personnes normales éliminent de façon

permanente de l'acide ascorbique, chez les Addisoniens on ne trouve aucune trace de ce corps dans les urines pendant la crise. Après amélioration cependant, la vitamine C réapparaît, mais en quantité moindre que normalement. Administrant à un individu normal et à un Addisonien des doses respectives de 100 mg. et de 500 mg. d'acide ascorbique per os, il constate que le premier élimine rapidement la plus grande partie de l'acide ascorbique ingéré, tandis que chez le second, l'augmentation du taux urinaire n'apparaît pas. Les résultats obtenus à l'aide de différentes méthodes de dosage sont concordants et réunis dans le tableau suivant (d'après Thaddea).

Elimination de l'acide ascorbique dans l'urine en mg. ‰				Remarques	
Méthode J	Méth. KJ-J	Indophénol	Bleu de Méthylène		
18	6,69	3,31	0,693	Avant Administration	Individu-normal
36,8	29,1	23,9	16,8	1 heure après 100 mg. per os	
10,15	2,96	—	0,137	Avant Administration	Addisonien
9,5	2,39	—	0,313	1 heure après 500 mg. per os	
10,15	3,15	—	0,234	2 heures après	

Les observations de Wilkinson et Ashford portent

sur trois cas. Le premier est celui d'une femme de 44 ans, présentant une forme grave de maladie d'Addison qui se termina par la mort; la vérification montra une extrême atrophie des deux surrénales, sans lésions évidentes de tuberculose. Elle présentait un degré considérable de carence en vitamine C, avec, à la fois, très faible concentration dans les urines et excrétion dans les 24 heures très basse, durant la période de contrôle. L'administration d'acide ascorbique fut suivie d'une réponse lente, puisque l'augmentation du taux ne fut sensible que le 4^{me} jour de l'expérimentation; puis le taux urinaire tomba rapidement après cessation de l'apport, si bien qu'en 5 à 6 jours, il était redevenu celui de la période de contrôle. Les résultats du test d'excrétion dans ce cas sont résumés dans le tableau suivant abrégé de celui donné par Wilkinsin et Ashford.

Dates	Quantité d'A. A. ingérée par jour	Dose éliminée dans les urines par 24 heures
Novembre: 13 au 20	0 (contrôle)	de 1,48 à 2,57 mg.
21	300 mg.	3,09 mg.
22	300 mg.	3,13 mg.
23	300 mg.	4,0 mg.
25	300 mg.	14,0 mg.
26	450 mg.	25,4 mg.
27	500 mg.	12,0 mg.
28	500 mg.	21,3 mg.
29	500 mg.	40,6 mg.
30	500 mg.	72,4 mg.
Décembre: 1	0	46,6 mg.
2	0	40,0 mg.
3	0	23,7 mg.

4	0		9,6 mg.
5	0		10,0 mg.
6 au 18	0		de 1,32 à 7,4 mg.

Le cas suivant est celui d'une femme de 32 ans qui était atteinte d'une forme beaucoup moins sévère : durant la période de contrôle, l'élimination se montra moins basse que dans le cas précédent; la réponse fut plus rapide; la diminution après cessation du traitement fut plus lente, et la malade put par la suite être maintenue à un taux assez élevé par adjonction de jus de fruits à son régime. Nous avons transcrit également ici un résumé du tableau donné par Wilkinson et Ashford.

Dates	Quantité d'A.A. ingérée par jour	Dose éliminée dans les urines par 24 heures
Janvier : 23 au 28	0 (contrôle)	de 4,58 à 11,43 mg.
29	500 mg.	7,77 mg.
30	500 mg.	5,28 mg.
31	500 mg.	42,2 mg.
Février : 1	0	132,2 mg.
2	0	85,1 mg.
3	0	35,55 mg.
4	0	13,06 mg.
5	0	24,96 mg.
6	0	18,1 mg.
7	0	7,34 mg.
10	0	6,50 mg.
Avril : 28	régime riche	6,50 mg.
Juin : 16	en vitamine C	29,0 mg.

Enfin, le dernier cas est celui d'une femme de 48 ans,

présentant elle aussi une forme de moyenne gravité. Les constatations faites chez cette malade sont comparables à celles du cas précédent.

Wilkinson et Ashford remarquent, et ceci est intéressant, que dans les cas rapportés par eux, le degré de carence se montre parallèle à la gravité de la maladie, le premier cas s'étant avéré le plus grave et ayant montré la plus forte déficience en acide ascorbique, le deuxième au contraire ayant présenté la déficience la moins prononcée et l'évolution la plus favorable.

En résumé, dans notre observation, comme dans celles qui sont rapportées ici, le test d'Harris et Ray montre, dans la maladie d'Addison, une carence appréciable en vitamine C. Cette carence, qui paraît ne s'accompagner d'aucun signe clinique de scorbut, est-elle constante ? Les cas sont trop peu nombreux pour qu'on puisse l'affirmer.

CHAPITRE IV.

DISCUSSION.

Nous avons cherché à savoir si l'on pouvait trouver une explication satisfaisante à la carence en acide ascorbique observée chez notre malade.

I.

Peut-être pouvions-nous espérer trouver la solution dans les rapports existant entre la vitamine C et la cortico-surrénale.

D'une manière générale, hormones et vitamines sont comparables par leur action sur les processus vitaux fondamentaux : croissance, développement... On peut rapprocher au point de vue chimique la folliculine des stérines. La thyroxine et l'adrénaline ont quelque analogie avec la vitamine B qui active les combustions cellulaires; de même, l'hormone parathyroïdienne et la vitamine D qui agit sur la calcémie; la vitamine E et l'hypophyse par leur action sur la sexualité ont également des points communs. D'autre part, il n'est pas rare de voir certaines avitaminoses provoquer secondairement des troubles endocriniens. Cependant, des différences essentielles séparent encore ces substances telles que nous les connaissons : un excès d'hormone, souvent même modéré, peut provoquer des accidents graves,

alors que les vitamines peuvent en général être absorbées sans dommage dans des limites beaucoup plus étendues.

L'action de la cortico-surrénale sur la teneur de l'organisme en vitamines est bien connue (11). La cortico-surrénale est capable de mettre en réserve la vitamine A; elle s'atrophie chez le rat carencé en cette vitamine; sa richesse en vitamine A serait en rapport avec sa fonction anti-infectieuse. Chez les animaux privés de vitamine B, tous les organes s'atrophient, à l'exception des surrénales, où la corticale seule est hypertrophiée; les animaux surrénalectomisés supportent plus mal la carence en vitamine B que les animaux normaux.

Mais ce sont surtout les rapports entre cortico-surrénale et vitamine C qui nous intéressent ici. Il est bien certain que la surrénale contient une grande quantité d'acide ascorbique, en comparaison des autres organes; le cortex et la médullaire ne se comportent d'ailleurs pas de la même façon : c'est le cortex qui contient surtout la vitamine C. Par la méthode histo-chimique, on peut constater que l'acide ascorbique se trouve dans le cortex surrénal principalement dans la zone fasciculée et la zone réticulée, la glomérulaire, au contraire, ne donnant qu'une très faible réaction (2). La richesse particulière de la cortico-surrénale en vitamine C a fait penser que cette glande pouvait jouer un rôle important dans son métabolisme. On sait que les vitamines sont en général apportées à l'organisme sous la forme de provitamines; la cortico-surrénale intervien-

draît dans la transformation de la provitamine C (12). Le scorbut provoque des modifications des surrénales : microscopiquement celles-ci présentent une augmentation de volume ; leur poids est doublé ; mais il ne semble pas s'agir là d'une hypertrophie compensatrice, mais d'un résultat de l'avitaminose (13) (14). L'interaction entre cortico-surrénale et vitamine C est encore démontrée par l'influence des extraits cortico-surrénaux sur l'évolution du scorbut : amélioration de la courbe de poids et du cours de la maladie ; il ne peut être question, comme on pourrait le penser, d'une intervention de la vitamine C contenue dans la préparation de cortex surrénal : celle-ci, en effet, agit encore lorsque le produit employé est relativement exempt de vitamine C, et l'action favorable n'est pas augmentée si l'on dépasse une dose optima (15). D'une manière générale, d'ailleurs, l'hormone cortico-surrénale paraît augmenter la contenance de l'organisme en acide ascorbique (16). Dans le même ordre d'idées, citons encore que dans l'insuffisance circulatoire de la diphtérie, dont l'origine surrénale a été soutenue, Bamberger a obtenu cinq résultats favorables en associant l'acide ascorbique à l'extrait cortical (17).

Par contre, l'administration d'acide ascorbique ne permet pas la survie des chiens privés de surrénales et ne cause aucun changement dans les besoins en hormone de ces animaux (18) (19).

Malgré tout, les rapports étroits entre vitamine C et cortico-surrénale ne nous semblent pas devoir être mis en doute. Cette question cependant n'est pas en-

core définitivement mise au point et nous ne pouvons en tirer des conclusions formelles.

II.

Quelle est la signification de la carence en vitamine C dans la maladie d'Addison ? Nous en sommes également réduits aux hypothèses.

Wilkinson et Ashford (10), constatant le parallélisme qui existe entre le degré de cette carence et la sévérité de l'affection, pensent qu'il pourrait s'agir d'un signe caractéristique de la maladie d'Addison ; mais ceci n'explique pas en tous cas l'origine de cette déficience en acide ascorbique ; d'autre part, nous ne savons pas encore actuellement si cette carence en vitamine C est constante au cours de la maladie d'Addison.

Les mêmes auteurs ont supposé également qu'il pourrait y avoir là l'indice d'un mauvais état général ; en effet, beaucoup d'autres malades sont carencés en vitamine C. Toutefois, leur expérience personnelle va à l'encontre de ce point de vue.

Il ne s'agit pas, certes, d'un simple trouble d'absorption intestinale, comme le pensent Thaddea (9) et Hitzemberger (20), car, chez notre malade, de même que chez ceux de Wilkinson et Ashford, la présence de troubles digestifs importants n'empêcha pas la réponse à l'administration perorale d'acide ascorbique. Cependant, nous ne pouvons rejeter toute influence de ces troubles d'absorption : en effet, rien ne prouve qu'avec le régime normal, la dose d'acide ascorbique

apportée ne soit trop faible pour qu'une résorption insuffisante puisse en retirer la quantité nécessaire à maintenir les réserves de l'organisme à leur taux normal; lorsqu'au contraire, l'apport est beaucoup plus important, il est possible que même une absorption diminuée puisse en tirer des quantités suffisantes pour reconstituer ces réserves.

Certains ont pensé aussi que la destruction des surrénales, entraînant la suppression de la vitamine C qu'elles renferment, enlève à l'organisme une de ses réserves principales. En fait, si la cortico-surrénale est particulièrement riche en acide ascorbique, nous savons qu'elle n'en est pas l'organe de réserve. D'autre part, s'il est reconnu que les surrénales peuvent jouer un rôle dans la transformation de la vitamine C, on n'a pas pu démontrer avec évidence que chez le chien elles aient un rapport avec la synthèse de l'acide ascorbique (18).

Il serait plus séduisant de croire qu'au cours de la maladie d'Addison, les besoins de l'économie en vitamine C se trouvent accrus, comme on le constate dans nombre d'affections et d'intoxications. Tel est le point de vue auquel nous avons tendance à nous rallier, avec notre Maître le Docteur Laederich et ses collaborateurs, le Dr Robert Worms, Payet et Mentzer.

Toutes ces hypothèses ouvrent la voie aux recherches; en fait, la signification exacte de la carence en acide ascorbique dans la maladie d'Addison reste encore à trouver, ainsi, d'ailleurs, que celle de la haute teneur en acide ascorbique de la cortico-surrénale. Il

est toutefois probable que la vitamine C joue un rôle important dans les processus d'oxydo-réduction, très intenses au niveau de cette glande.

TROISIEME PARTIE.

CHAPITRE PREMIER.

EMPLOI DE L'ACIDE ASCORBIQUE DANS LA MALADIE D'ADDISON. RESULTATS THERAPEUTIQUES.

La constatation d'une carence en vitamine C dans la maladie d'Addison incite immédiatement à compléter le traitement de cette affection en apportant à l'organisme l'acide ascorbique dont il a besoin.

Szent-Gyorgyi (21) le premier avait attiré l'attention sur le fait que les malades traités par l'acide ascorbique voyaient leur pigmentation diminuer, bien que leur état général demeurât inchangé.

Dionysius Szüle (22) rapporte le cas d'un Addisonien de 40 ans très amélioré au début par l'extrait cortico-surrénal et de grandes quantités de sucre par la bouche. Devant cette amélioration, les doses d'extrait sont diminuées, puis interrompues durant 42 jours. A ce moment les symptômes cliniques réapparaissent, ainsi que les troubles humoraux. Le traitement est repris, mais l'extrait cortico-surrénal, même à la dose de 8 cc. en intra-veineuse, ne donne qu'une amélioration lente. Au cours de ce traitement opothérapique, la coloration

de la peau ne s'était pas modifiée. C'est alors qu'ayant en connaissance de l'acide hexuronique, Szüle administre à son malade chaque jour deux ou trois jus de citrons; dans les semaines qui suivent, il observe une dépigmentation progressive de toute la peau qui, de brun foncé qu'elle était, passe au teint créole, et continue encore à décroître par la suite. C'est la seule amélioration qu'il observe au cours de ce traitement, mais elle lui suffit pour qu'il conseille de compléter l'hormonothérapie par l'acide hexuronique ou le jus de citron.

Morawitz (23) rappelle que chez trois de ses Addisoniens, l'administration buccale d'une poudre de cortico-surrénale à la dose de 5 gr. par jour fut suivie de la rétrocession de la pigmentation, les autres signes cliniques restant inchangés. Se basant sur le fait que la cortine est peu ou pas active par la bouche, et se rappelant que les surrénales sont riches en acide ascorbique, il met sur le compte de celui-ci l'amélioration de la pigmentation de ses Addisoniens. Il interprète de la même manière les résultats obtenus par Rosenthal (24) qui, chez deux malades, a constaté une augmentation du poids et une diminution de la pigmentation et de l'asthénie à l'aide de la même poudre.

Teubern (25) traite un Addisonien par la poudre de cortico-surrénale, puis le jus de citron et remarque un éclaircissement de la peau. Il conclut que la pigmentation dans la maladie d'Addison est due au manque de vitamine C.

Hoff (26) nous rapporte l'observation d'un malade

atteint de sclérodermie. Dans ce cas, d'après l'auteur, on rencontrait plusieurs signes de maladie d'Addison : mélanodermie, chute de poids, tension artérielle basse, hypoglycémie, adynamie et atrophie testiculaire. L'administration de vitamine C per os a amené un très net éclaircissement de la pigmentation, en même temps que l'amélioration de la sclérodermie. Et Hoff conclut que, si on ne peut parler de véritable maladie d'Addison, du moins cette pigmentation foncée, de type addisonien, fut améliorée nettement par la vitamine C.

Charif Emami (27) présente dans sa thèse le cas, observé dans le service du Professeur Loeper, d'une femme atteinte de maladie d'Addison et traitée par des doses progressivement croissantes d'acide ascorbique intra-veineux, de telle sorte qu'elle reçut en 4 mois 15 gr. d'acide ascorbique par cette voie. On n'observa aucun changement de la tension artérielle; l'asthénie diminua. Mais le principal résultat fut une diminution de la pigmentation de la face et des lèvres. La couleur du corps resta sans changement.

Il est intéressant de savoir également quels changements ont pu observer, chez leurs Addisoniens, au cours de l'épreuve d'élimination de l'acide ascorbique, Siwe, Thaddea, Wilkinson et Ashford, dont nous avons reproduit plus haut les résultats.

Siwe nous dit que, grâce au régime riche en vitamine C durant les 6 mois précédant son test, la pigmentation de son Addisonien était devenue beaucoup plus claire. Il ne signale pas de changement dans l'état

de son malade après l'épreuve, d'ailleurs de courte durée.

Thaddea, dont les investigations portent également sur un temps assez court, ne mentionne pas les résultats cliniques obtenus, mais n'en signale pas moins l'intérêt qu'il peut y avoir à adjoindre la vitaminothérapie au traitement classique de la maladie d'Addison.

Wilkinson et Ashford, dans les trois cas qu'ils rapportent, n'ont pas observé de changement appréciable pendant le test d'élimination, avec pourtant une absorption intensive d'acide ascorbique. Cependant, les deux malades qui ont survécu, ayant reçu à leur sortie de l'hôpital un régime riche en vitamine C (3 à 6 oranges par jour) et de petites doses de cortine à intervalles irréguliers, ont vu leur pigmentation diminuer dans les trois mois suivants. Les auteurs pensent qu'il est impossible de savoir si cette diminution est due au régime riche en vitamine C ou à une rémission graduelle de la maladie.

A la lueur des faits rapportés, l'observation ancienne de Grawitz (28) prend une signification particulière. Cet auteur, en effet, prescrivait chez ses Addisoniens les lavages d'estomac avec une solution de ClNa et un régime riche en végétaux. Il vit avec ce traitement, dans un cas de maladie d'Addison, une rétrocession des symptômes avec même une disparition de la pigmentation cutanée. Nous pouvons aujourd'hui interpréter ce résultat, le régime riche en végétaux nous semblant un excellent moyen d'apporter à l'organisme de l'Ad-

disonien carencé en vitamine C l'acide ascorbique qui lui est nécessaire.

En résumé, le peu d'observations que nous avons pu retrouver sur le traitement de la maladie d'Addison par l'acide ascorbique, concordent toutes sur un point, à savoir que ce corps n'a aucune action sur l'état général des malades. Par contre, la plupart des auteurs reconnaissent l'influence heureuse de cette thérapeutique sur la mélanodermie.

Dans le cas rapporté par nous, il n'en fut pas de même. Peut-être faut-il en chercher la cause principale dans le fait que les doses administrées furent très importantes (fréquemment 1 gr. par jour; 15 gr. en tout). Toujours est-il qu'alors que les injections d'hormone cortico-surrénale et la rechloration par voie veineuse s'étaient montrées inefficaces, l'administration d'acide ascorbique amena, *en pleine poussée évolutive*, une transformation, stupéfiante par sa rapidité, de l'état de notre malade. A peine fut-il saturé par l'acide ascorbique, comme en témoigne la réapparition de celui-ci dans les urines, que le patient, jusque-là confiné au lit, tourmenté par la sensation de froid et les vomissements, ne tolérant plus que quelques gorgées de lait, recouvra en quelques jours un appétit normal, des fonctions digestives régulières et se sentit capable d'aller et venir dans la salle. Deux semaines plus tard, il avait, selon ses dires, récupéré toutes ses forces et demandait à quitter l'hôpital. Il restait debout durant des heures, sans fatigue. Sa frigidité avait disparu. Malgré l'apparition intercurrente d'une angine fébrile,

l'amélioration ne se ralentit pas. La tension artérielle fut plus longue à se relever, et se maintint par la suite aux environs de 10,5-7.

Quant à la pigmentation, elle ne devait s'atténuer que lentement. Après un mois de traitement, l'éclaircissement du teint était devenu manifeste; les taches muqueuses pâlirent à leur tour. Puis ces progrès s'arrêtèrent et, à l'heure actuelle, une mélanodermie diffuse demeure le stigmate le plus apparent de la maladie. C'est là pourtant le symptôme qui, entre les mains des divers auteurs que nous avons cités, s'est montré le plus sensible à l'action de l'acide ascorbique.

D'autre part, au fur et à mesure que se réparait chez notre malade la carence en vitamine C, la teneur du sang en glutathion s'est élevée, passant de 74 à 320 mg. par litre, chiffre voisin du chiffre normal, compris entre 350 et 400 mg., avec la méthode employée (29).

Telles sont les constatations que nous avons eu l'occasion de faire. Nous ne pouvons en tirer des conclusions définitives, notre observation ne s'étendant que sur une période relativement courte et ne portant que sur un cas. Aussi bien ne pensons-nous nullement avoir guéri notre malade et, continuant de souscrire aux réserves classiques sur le pronostic d'avenir, n'insistons-nous que sur l'amélioration de certains symptômes. Mais comme nous l'avons souligné chemin-faisant, celle-ci a été si complète et surtout si rapidement acquise que, corroborée par la réparation de la carence vitaminique, elle permettait d'écarter l'idée d'une simple coïncidence.

Nous voulons cependant insister sur le fait que notre thérapeutique n'a pas été une thérapeutique substitutive. Il s'est agi, en définitive, d'un traitement symptomatique limité sans doute dans son efficacité. Il est indiscutable que son action n'est efficace qu'en tant qu'il existe chez les Addisoniens une carence en vitamine C. En dehors de cette condition et quand les réserves ont été reconstituées, l'évolution n'est pas influencée. Mais même s'ils sont imparfaits ou inconstants, les résultats obtenus par nous gardent leur intérêt pratique, et nous pensons que les observations que nous avons rapportées et la nôtre doivent inciter à tenter la vitaminothérapie à haute dose au cours de la maladie d'Addison.

CHAPITRE II.

DISCUSSION DES RESULTATS THERAPEUTIQUES.

Il est bien difficile de trouver l'explication du mode d'action de l'acide ascorbique sur les divers symptômes de la maladie d'Addison.

L'action de la vitamine C sur la pigmentation des Addisoniens paraît aujourd'hui démontrée, si nous nous en reportons aux observations que nous avons mentionnées plus haut.

D'ailleurs, l'acide ascorbique semble agir, d'une manière plus générale, sur d'autres processus pigmentaires. La mélanodermie n'est pas un signe constant dans le scorbut. Hoff (26) fait remarquer cependant que des pigmentations inhabituellement fortes peuvent très bien se voir dans cette affection. Il rapporte ainsi le cas d'un homme de 73 ans atteint de scorbut et présentant une coloration brun très foncé des téguments; la pigmentation et les autres signes rétrocedent rapidement à la suite d'un traitement riche en fruits et légumes frais. Il rappelle également que, dans un cas de scorbut où Norpoth, frappé par l'existence d'une forte pigmentation, avait porté le diagnostic de maladie d'Addison, tout rentra rapidement dans l'ordre par administration de quantités importantes de vitamine C. Enfin, nous avons vu plus haut que, chez un malade atteint de sclérodermie avec hyperpigmentation et signes as-

sociés de déficience pluriglandulaire, la sclérodermie et la pigmentation rétrocedèrent lorsque Hoff institua le traitement par la vitamine C.

Morawitz (30) rapporte l'observation d'une malade qui présentait au visage des taches brunes ressemblant au chloasma; atteinte d'une entérite et mise à un régime un peu trop strict, cette femme manifesta bientôt des signes de scorbut. Or, au cours du traitement par la vitamine C (2 jus de citron et 2 oranges par jour), on vit survenir, non seulement la guérison du scorbut, mais encore un éclaircissement si net qu'en 14 jours, ces taches pigmentaires, dont l'apparition remontait pourtant à un an et demi, étaient devenues à peine visibles.

Seller (31) obtint dans dix cas sur quinze la rétrocession du chloasma par l'acide ascorbique. Par contre, Jadassohn et Schaaf (32) ne réussirent pas, par ce moyen, à modifier un chloasma utérin expérimental du cobaye.

Toujours en ce qui concerne les pigmentations pathologiques, citons l'amélioration de la pigmentation dans un cas de cirrhose pigmentaire, publié par Layani, Ravina, Donnart et Oreistein (33). En 4 mois, le malade reçut 32 gr. d'acide ascorbique par la bouche sans la moindre intolérance. Les signes de cirrhose ne se modifièrent pas, ni l'insuffisance hépatique. Mais le traitement agit de façon remarquable sur la mélanodermie, décolorant jusqu'aux cicatrices, si bien qu'à la fin du traitement, le malade était de teint pratiquement normal et que sa pigmentation muqueuse était

en partie effacée. Plus récemment, Duvour Pollet, Herrenschimidt et M^{me} Neret-Cauchy (34), après avoir soumis pendant près de 6 mois à l'action de l'acide ascorbique un sujet atteint également de cirrhose pigmentaire, ont à leur tour constaté au début du traitement une atténuation de la pigmentation qui resta par la suite stationnaire; les autres symptômes de la maladie ne furent en rien modifiés.

Pour notre part, nous avons pu observer, dans le service de notre Maître le Docteur Laederich, le cas d'un malade dont l'histoire nous a paru intéressante :

Le nommé B... J..., âgé de 63 ans, entra à l'hôpital Necker le 26 avril 1937. En chômage depuis 2 ans, sans domicile, dans un état de fortune précaire, il avait dû restreindre son alimentation; notamment, depuis plusieurs mois, son régime n'avait comporté aucun aliment crû, ni salade, ni fruits, ni lait.

A son entrée à l'hôpital, le malade se trouvait dans un état de misère physiologique très accentué : fortement amaigri, véritablement cachectique, asthénique, somnolent.

Ce qui frappait à l'examen, c'était la pigmentation ardoisée des téguments de ce sujet. Cette mélanodermie généralisée prédominait à la face interne des cuisses, à la région lombaire, aux avant-bras. Sur ce fond, on relevait de multiples lésions de grattage.

Fait particulièrement intéressant, à cette pigmentation cutanée, se joignait une pigmentation très marquée de la muqueuse jugale des deux côtés, faite de nombreuses plaques gris noirâtre.

Devant ces constatations, le diagnostic de maladie d'Addison pouvait se présenter à l'esprit. Mais cette pigmentation de type addisonien ne s'accompagnait pas

des autres signes de cette affection. Certes, le malade était très asthénique, cependant il ne présentait aucun trouble digestif, sa tension artérielle était à 14-9. Par ailleurs : glycémie à 1 gr. 05; urée sanguine: 0 gr. 45; B. W. négatif dans le sang; résorcine: 52. La glutathionémie se trouvait très diminuée: 11 mg.

L'évolution vint confirmer qu'il ne s'agissait pas de maladie d'Addison. Sous l'effet exclusif de l'alimentation normale, en un mois, le malade gagne 7 kilogs; sa peau s'éclaircit; son prurit disparaît. Le 15 mai, la pigmentation de la muqueuse jugale a complètement disparu, sauf une légère tache brune à chaque commissure; la tension artérielle est à 14-9. Le 20 août, le malade, depuis son entrée, a grossi de 21 kilogs; la pigmentation de la muqueuse buccale s'est effacée; la peau est considérablement éclaircie, mais demeure cependant assez foncée à la face interne des cuisses, aux avant-bras et à la face antérieure du thorax.

En résumé, nous nous sommes trouvés en présence d'un malade sous-alimenté, cachectique, offrant une pigmentation cutanée et muqueuse très marquée. La simple réalimentation amena une disparition des taches muqueuses, une rétrocession importante de la pigmentation cutanée. De l'avis de notre Maître le docteur Laederich et de Monsieur le Docteur Robert Worms, cette mélanodermie des vagabonds doit être en rapport avec l'alimentation insuffisante et carencée de ce malade. La reprise d'un régime normal, remédiant à la sous-alimentation, transforma rapidement cet individu cachectique; elle supprima du même coup les multiples carences, principalement celle en vitamine C,

amenant une disparition presque complète de la mélanodermie.

Si, dans certains cas de pigmentation pathologique, on a pu voir une amélioration se produire par l'emploi d'acide ascorbique, les résultats furent nuls lorsqu'on s'adressa aux pigmentations gravidiques : Jadassohn et Schaaf (32) ne purent, malgré l'administration d'acide ascorbique, empêcher la coloration de l'aréole du mamelon chez le cobaye castré injecté de folliculine. De même la pigmentation de la femme enceinte n'est pas modifiée par le jus de citron.

Quant à l'étude des pigmentations actiniques, elle semble avoir donné des résultats assez divergents. Schade (35) montre sur lui-même que l'administration de vitamine C fait disparaître plus vite que normalement une pigmentation par les ultra-violets. Hoff (26) nous dit également que, sur son instigation, Schade put constater qu'après absorption d'acide ascorbique, l'exposition au soleil amenait une pigmentation moins forte. Kahler et La Croix (36) constatent que l'acide ascorbique diminue la dermatite solaire. Th. Cornbleet (37) remarque que l'interposition d'une solution d'acide ascorbique entre la peau d'un sujet et une source de rayons ultra-violets empêche l'apparition de l'érythème; nous avons d'ailleurs vu que ce corps présente une zone d'absorption dans l'ultra-violet.

Au contraire, d'autres auteurs pensent que les pigmentations actiniques ne sont nullement influencées par l'acide ascorbique. Tenchio (38) n'observe aucune différence entre deux lots de cobayes irradiés, qu'ils

soient ou non soumis à un régime riche en acide ascorbique. Von Drigalski (39) voit que des individus hypovitaminés ne sont pas plus sensibles que les hypervitaminés à la pigmentation par ultra-violets.

Quoi qu'il en soit, si l'action anti-pigmentaire de l'acide ascorbique n'est pas générale, du moins est-il prouvé qu'elle existe dans certains cas.

Quant à son mécanisme, plusieurs hypothèses ont été invoquées pour tenter de l'expliquer : Szent-Gyorgyi le premier (40) fait remarquer qu'en tant que moyen de réduction réversible, l'acide hexuronique est capable, même à très faible concentration, d'empêcher entièrement la formation de pigment, dans tous les systèmes où celui-ci naît de l'oxydation d'un phénol.

On a étudié l'action de l'acide ascorbique sur la dopa-réaction de Bruno-Bloch. Normalement, un fragment de peau trempé 24 heures dans une solution de dopa (3-4-dioxyphénylalanine) présente, dans les cellules basales de l'épiderme, une pigmentation de mélanine dont la formation est ainsi expérimentalement réalisée. Abderhalden (41), Schroeder (42), Grüneberg et Schade (43) constatent que la présence d'acide ascorbique inhibe la dopa-réaction. Fandl et Fessler (44), tout en confirmant l'influence empêchante de l'acide ascorbique à forte concentration sur la dopa-réaction, ne la trouvent pas à concentration faible. Or, les concentrations efficaces dépassent de beaucoup le taux physiologique. Par ailleurs, le tissu pigmentaire (nodules mélaniques du cheval) ne contient pas moins d'acide ascorbique que l'épiderme normal, ce qui n'est pas en faveur d'une

action anti-pigmentaire locale (2). Il ne semble donc pas que l'acide ascorbique ait une action directe sur la mélanogénèse, mais bien qu'il intervienne d'une façon indirecte dans la formation de la mélanine. Ce mode d'action n'est pas encore connu.

La mélanine est un pigment soufré. On connaît le rôle important de la surrénale dans le métabolisme du soufre. Nous avons signalé plus haut que c'est en partant des troubles de ce métabolisme que Rivoire a pu introduire la médication par la cystéine dans la maladie d'Addison. Il est permis de supposer que l'acide ascorbique pourrait avoir une action au niveau de la cortico-surrénale dans la transformation des corps soufrés. Et c'est à ce propos que nous voulons signaler l'effet, chez notre malade, du traitement par l'acide ascorbique sur la glutathionémie. Rappelons qu'avant le traitement celle-ci était à 74 mg.; en un mois, le taux sanguin était passé de 320 mg., chiffre voisin de la normale avec la méthode employée. Il existe d'ailleurs des rapports entre glutathion et acide ascorbique. Hopkins et Morgan (45) ont montré sous un angle purement chimique la protection que le premier de ces corps peut exercer sur le second. De même Giroud et Leblond (2), au cours de leurs dosages, ont constaté que, si l'acide ascorbique isolé est très facilement oxydable, il l'est beaucoup moins au sein des produits organiques, probablement à cause des substances protectrices; ces auteurs ajoutent que l'on a pensé que les composés à fonction sulfhydrile peuvent jouer un rôle important dans ces phénomènes d'inhibition, où interviendrait particu-

lièrement le glutathion, ainsi que l'ont soutenu Emmérie, Svirbely, Bersin-Köster et Juszatz. Giroud et Leblond ont fait les mêmes constatations que de Caro et Giani, qui ont montré que l'oxydation de l'acide ascorbique est très diminuée par une série de substances, dont le glutathion et la cystéine. Ils signalent qu'il est remarquable que l'acide ascorbique se trouve en général en plus grande quantité dans les tissus riches en glutathion et que ces deux substances apparaissent ou disparaissent ensemble des cellules. Mais, si l'influence du glutathion sur l'acide ascorbique semble démontrée, par contre nous n'avons pu trouver aucun travail pouvant expliquer l'augmentation de la glutathionémie lors de l'administration d'acide ascorbique. Nous avons pu savoir que M^{me} Randoïn qui, avec Fabre (46), a étudié en détail les variations du glutathion dans l'avitaminose B, venait d'entreprendre dans son laboratoire des recherches semblables en ce qui concerne l'avitaminose C. Nous nous bornerons à formuler, avec notre Maître le Docteur Laederich et ses collaborateurs, l'hypothèse que la carence vitaminique pourrait entraver dans les cellules la synthèse du glutathion, ou bien que le glutathion qui remplit une fonction d'oxydo-réduction très proche de celle de l'acide ascorbique, serait, en l'absence de celui-ci, utilisé en excès dans l'organisme. Comme nous l'ont enseigné MM. Binet et Weller (47), des dosages du soufre urinaire, témoin de cette destruction présumée du glutathion, auraient pu nous renseigner sur ce point. Signalons qu'Armand-Delille et M^{lle} G. Urbain (64), qui ont cons-

taté, comme nous le verrons plus bas, une déficience en acide ascorbique chez les enfants atteints de tuberculose pulmonaire, ont chez ceux-ci presque toujours trouvé un glutathion normal, parfois diminué cependant, mais non pas en rapport avec le degré de carence en vitamine C.

Si l'action de l'acide ascorbique sur la pigmentation, de même que celle qu'il pourrait avoir sur le métabolisme du soufre, reste inexpliquée, nous ne sommes pas mieux renseignés sur les causes de l'amélioration que nous fûmes d'ailleurs seuls à constater jusqu'ici, de l'état général de notre malade par la vitaminothérapie C.

La disparition des troubles digestifs par exemple n'a pas été signalée lors de l'administration d'acide ascorbique aux Addisoniens. Toutefois, cette thérapeutique a pu influencer favorablement certains troubles intestinaux, l'hypoacidité scorbutique (Mentchikow), des cas d'entéocolite grave (48) et, ainsi que nous le verrons plus bas, améliorer l'évolution de la tuberculose intestinale.

La régression de l'asthénie pourrait trouver une explication dans le rôle que joue l'acide ascorbique dans le métabolisme musculaire : les cobayes soumis à un travail de force supportent moins bien la fatigue que les témoins recevant de l'acide ascorbique ; d'une façon générale, le muscle contient d'autant moins d'acide lactique que l'on y trouve plus de vitamine C ; le taux du glycogène musculaire varie parallèlement à celui des doses de vitamine C administrées (49). L'acide ascor-

bique peut également intervenir sur la cortico-surrénale dont on connaît l'importance dans le travail; le taux surrénal baisse d'ailleurs durant l'effort.

Si la vitamine C peut augmenter le taux du glycogène musculaire, elle augmente également le taux du glycogène hépatique (49) (50). Nous aurions pu nous attendre à trouver là l'explication de l'augmentation de la glycémie chez notre malade. Mais en réalité, chez l'homme normal l'acide ascorbique produit une hypoglycémie à jeun, diminue nettement l'hyperglycémie alimentaire et même adrénalinique, et exagère l'hypoglycémie insulínique (50). Ceci n'est pas pour nous étonner si nous nous rappelons que l'acide ascorbique accélère l'activité tissulaire. Nous pensons d'ailleurs qu'il ne faut pas voir dans l'augmentation de la glycémie chez notre malade autre chose que le résultat de la reprise d'une alimentation normale.

Quant au relèvement d'ailleurs faible de la tension artérielle, nous le mettons également sur le compte d'une amélioration générale, bien qu'on ait montré (51) l'action de l'acide ascorbique sur le tonus vasculaire chez les chiens surrénalectomisés unilatéralement: ce corps agirait sur l'appareil cardio-vasculaire à la manière de la digitale, peut-être indirectement par action sur la cortico-surrénale.

Pour nous, les effets heureux, chez notre malade, de la vitaminothérapie C ne sont pas le fait d'une action séparée de l'acide ascorbique sur le tube digestif, le chimisme musculaire, les organes régulateurs de la tension artérielle, bien qu'il puisse y avoir là une partie

de l'explication des phénomènes cliniques observés. Nous tendons plutôt à croire à une action générale, consécutive à la reconstitution des réserves normales de l'organisme.

Nous avons dit plus haut que selon l'avis de notre Maître le Docteur Laederich et ses collaborateurs il est possible qu'au cours de la maladie d'Addison, les besoins de l'économie en vitamine C se trouvent accrus. E. Sergent et Kourilsky (52) remarquent que dès ses premières recherches, Brown-Séquard avait montré que le sérum des animaux surrénalectomisés était particulièrement toxique. Abelous et Langlois de leur côté avaient constaté la toxicité du sang des grenouilles privées de surrénales et vu que certains de ces animaux mouraient avec des secousses convulsives comme dans la curarisation; E. Sergent, injectant le sang d'un Addisonien à un lapin, note des symptômes identiques. Albanese en 1892 soutenait que les surrénales transforment et détruisent des substances toxiques produites dans l'organisme par l'effet du travail des muscles et du système nerveux. D'autres auteurs se sont raliés ultérieurement à ce point de vue. Porak (53) nous rappelle que Langlois et Charrin, Oppenheim, ont montré que l'extrait surrénal neutralisait dans une certaine mesure les poisons *in vitro*; reprenant ces expériences, Porak lui-même n'obtint que des résultats médiocres.

Il est donc assez vraisemblable que lors de l'insuffisance surrénale, une part importante doive être faite à l'intoxication; l'asthénie, par exemple, pourrait être directement sous sa dépendance. L'organisme exige

peut-être, pour s'en préserver, un excès d'acide ascorbique, sans que cette exigence puisse être compensée, du fait de l'anorexie addisonienne, par un apport suffisant en vitamine C.

On connaît, en effet, le rôle important que joue l'acide ascorbique comme agent anti-infectieux et anti-toxique. Au cours de l'intoxication diphtérique expérimentale, la cortico-surrénale se vide en grande partie de son acide ascorbique; de fortes doses, données au moment de l'injection de la toxine, peuvent y maintenir un taux élevé (54). On a pu neutraliser *in vitro*, la toxine diphtérique par addition d'acide ascorbique (55). Des déductions thérapeutiques peuvent être tirées de ces constatations, et Bamberger, Mouriquand se sont bien trouvés de l'association hormone surrénale et acide ascorbique dans les cas graves de diphtérie. D'autre part, l'acide ascorbique neutralise *in vitro* le virus vaccinal (56). De même, la résistance aux infections expérimentales, toujours graves chez les animaux privés de surrénales, nécessite l'emploi de vitamine C à côté de la cortine (57). Giroud, Ratsimamanga et Rabinowicz (58) ont constaté que la sensibilité aux phénomènes anaphylactiques dépend nettement de l'alimentation, et que, avec des régimes riches en verdure, et par suite en acide ascorbique, on observe chez le cobaye, notablement moins d'accidents qu'avec les régimes plus pauvres.

Le rôle antitoxique et anti-infectieux de l'acide ascorbique semble bien établi. De même la carence en vitamine C a été démontrée dans certaines maladies in-

fectieuses, dont les principales sont la diphtérie, comme il a été dit plus haut, et la tuberculose. C'est sur ce dernier point que nous voulons insister ici particulièrement.

CHAPITRE III.

ACIDE ASCORBIQUE ET TUBERCULOSE.

De tous temps (*), on avait remarqué le rôle important de l'alimentation dans le traitement de la tuberculose. On avait vu que, durant les épidémies de scorbut, et dans les pays où il sévissait avec la plus grande intensité, la mortalité par tuberculose était considérablement accrue. Toutefois, il était difficile de connaître la part respective qui pouvait revenir à l'inanition et à la carence. Les expériences entreprises jusqu'à la découverte de l'acide ascorbique furent imprécises, les résultats contradictoires, et les rapports entre vitamine C et tuberculose, bien que pressentis, ne pouvaient être précisés.

Avec l'isolement de la vitamine C, l'expérimentation put devenir plus rigoureuse. Le déficit en acide ascorbique dans la tuberculose humaine put être mis en évidence par la méthode d'Harris et Ray. Schroeder (60), Thaddea (57), Hasselbach (61), Heise et Martin (62), Burckhardt et Weiser (63), ont montré la carence en vitamine C chez les tuberculeux et constaté que celle-ci était parallèle à la gravité de l'affection. Ces résultats ont été confirmés par de nombreux auteurs. Ré-

* L'article très documenté de A. POLICARD (59) résume les résultats des intéressantes recherches entreprises ces derniers temps au sujet des rapports entre acide ascorbique et tuberculose.

cement, Armand-Delille et M^{lle} G. Urbain (64) ont pratiqué le test d'Harris et Ray chez des enfants atteints de tuberculose pulmonaire; ils faisaient ingérer à ces sujets un centigramme d'acide ascorbique par kilogramme-poids et recherchaient l'élimination dans les urines par la méthode de Mentzer et Vialard-Goudou, celle précisément que nous avons employée de notre côté. Les résultats furent les suivants : alors que les enfants normaux éliminent 10 à 30 % de l'acide ascorbique ingéré dans les 24 premières heures, les enfants tuberculeux de 13 à 15 ans n'en éliminent pas dans le même délai; les jeunes tuberculeux guéris après séjour prolongé en sanatorium ont, au contraire, une élimination normale. De plus, constatent ces auteurs, il semble que l'organisme tuberculeux consomme plus d'acide ascorbique que l'organisme normal : en effet, rapidement se reforme cet état de carence si on cesse l'administration aussitôt après avoir obtenu la saturation. Armand-Delille et M^{lle} G. Urbain n'ont pas remarqué d'amélioration notable de l'état général de leurs malades après les ingestions d'acide ascorbique.

Nous avons eu pour notre part l'occasion de vérifier cette déficience en acide ascorbique chez un tuberculeux dans le service de notre Maître le Docteur Laederich. Nous reproduisons ici l'observation et le tableau d'élimination de notre malade.

Le nommé D..., âgé de 31 ans, chauffeur de boulangerie; entre dans le service le 1^{er} novembre 1937, présentant des lésions très avancées de tuberculose ulcéreuse vélo-pharyngée en évolution depuis 8 mois. L'exa-

men d'un prélèvement au niveau du voile montre la présence de bacilles de Koch en abondance.

Nous ne fûmes pas surpris de constater chez ce malade des lésions radiographiques très avancées de tuberculose pulmonaire.

Il s'agissait d'une forme grave de bacillose pulmonaire compliquée à évolution fébrile rapide. Le malade très amaigri, très fatigué, présentait une température oscillant entre 38° et 39° au début, puis entre 39° et 40°.

Très rapidement, le malade s'affaiblit considérablement, devint véritablement cachectique. Vers la fin de l'évolution, on constatait des signes d'addisonisme : une pigmentation assez légère, prédominant à la face, aux mains, sans pigmentation des muqueuses, une tension artérielle à 11-7. Nous recherchâmes chez ce malade la carence en acide ascorbique. La méthode d'Harris et Ray donna les résultats suivants :

Dates	Voie d'administration	Doses d'A.A. administrées	Elimination par 24 h.
Décembre : 8	 per os	 0 gr. 50	 néant
9	 per os	 1 gr.	 néant
10	 per os	 2 gr.	 néant
11	 per os	 2 gr. 50	 néant
12	 per os	 1 gr.	 néant
13	 per os	 1 gr.	 7 mg.
14	 I. V.	 0 gr. 20	 16 mg.
15	 I. V.	 0 gr. 40	 156 mg.
16	 I. V.	 0 gr. 50	 ***
17	 I. V.	 0 gr. 60	 ***
18	 I. V.	 0 gr. 60	 ***

Ce cas montre donc une carence exceptionnellement forte en acide ascorbique, si l'on considère que le malade ne commença à éliminer que le 6^{me} jour, après

qu'on lui eût administré 7 gr. d'acide ascorbique par la bouche. Notre observation est donc en concordance parfaite avec les conclusions des divers auteurs que nous avons cités plus haut.

Nous ne pûmes mettre en évidence chez notre malade aucune amélioration au cours de l'administration de l'acide ascorbique; malgré la reconstitution des réserves de son organisme, l'issue fatale ne fut en aucune façon retardée. De fait, il s'agissait d'une forme tellement avancée de tuberculose pulmonaire que tout traitement était devenu illusoire.

Nous vérifiâmes le 20 décembre 1937 que le malade présentait des lésions pulmonaires bilatérales extrêmement importantes, avec aspect de « fromage de Roquefort », et nombreuses pertes de substance. Les surrénales étaient macroscopiquement normales.

L'influence heureuse de la vitamine C ne peut se faire sentir que dans les cas beaucoup moins sévères. Hasselbach, par exemple, a pu voir ainsi une diminution des phénomènes toxiques avec régression des troubles gastro-intestinaux, et Radford, Di Savitch et Sweany (65) une amélioration des signes sanguins. Mais ces derniers auteurs pensent également que leurs cas étaient trop avancés, et ils se demandent si de meilleurs résultats ne pourraient être obtenus dans les bacilloses de pronostic plus favorable. Thaddea (57) constate que dans les tuberculoses hémorragiques même sans fièvre, on trouve une déficience en vitamine C; après l'hémoptysie, le taux en redevient normal. (Cf.

le rôle de l'acide ascorbique dans les lésions hémorragiques du scorbut.)

Notons sans y insister ici les bons résultats qui auraient été obtenus dans la tuberculose intestinale et même dans certains cas de tuberculose osseuse ou cutanée.

Expérimentalement, on a cherché à préciser les rapports entre vitamine C et tuberculose. On a pu ainsi mettre en évidence que, chez le cobaye tuberculeux, le taux des organes est notablement plus bas que chez le cobaye normal. L'administration de vitamine C arrêterait chez le premier la chute de poids et prolongerait la survie (57). Par contre, Di Bella (66) prétend qu'on ne peut protéger le cobaye contre la tuberculose par la vitamine C ou le jus d'orange. Heise et Martin (62), reprenant ses expériences, aboutissent aux mêmes conclusions. Notons encore que la tolérance à la tuberculine serait notablement augmentée par administration concomittante de vitamine C, et que divers auteurs, dont Boissevain et Spillane (67), ont montré que l'acide ascorbique à faible concentration empêchait la croissance du B. K. humain. Ces derniers auteurs sont cependant d'avis que l'injection de 5 fois la dose antiscorbutique d'acide ascorbique synthétique ne protège pas le cobaye contre l'infection par le bacille humain.

En résumé, il semble bien que la carence en acide ascorbique dans la tuberculose soit un fait assez général. Le cas que nous avons rapporté vient appuyer les observations antérieures. Les effets de l'acide ascorbique comme agent thérapeutique dans la tubercu-

lose sont discutés de même que leur mécanisme. Quant à la signification de ce déficit, nous sommes tentés de penser, comme pour le cas de la maladie d'Addison, qu'il s'agit d'un besoin accru de l'organisme pour lutter à la fois contre l'infection et l'intoxication.

CONCLUSIONS.

1°) Nous avons constaté, par la méthode d'Harris et Ray, une carence en acide ascorbique très prononcée dans un cas de maladie d'Addison. Nous avons relevé dans la littérature médicale plusieurs autres observations d'une déficience analogue. Ces constatations sont cependant encore trop peu nombreuses pour que l'on puisse conclure qu'il s'agit là d'un signe constant de cette affection.

2°) L'ingestion de doses importantes d'acide ascorbique remédia à cet état de carence, et amena, en pleine poussée évolutive de la maladie, une amélioration telle que l'administration de vitamine C fut poursuivie en tant que véritable traitement.

Des observations antérieures montrent que les bons effets de l'acide ascorbique dans la maladie d'Addison se bornent généralement à une diminution de la pigmentation, sans influence sur l'état général. Nous avons constaté, quant à nous, une disparition des troubles digestifs, de la frigidité, une diminution nette de l'asthénie; la mélanodermie rétrocéda ensuite; le glutathion augmenta dans le sang d'une façon considérable.

3°) La signification d'une déficience en acide ascorbique dans la maladie d'Addison reste hypothétique, de même que le mécanisme de son action sur les divers symptômes de cette affection, en particulier sur la mélanodermie.

Il nous semble possible que les besoins en acide ascorbique soient augmentés du fait de l'intoxication addisonienne.

L'influence de l'administration d'acide ascorbique sur le relèvement de la glutathionémie pourrait s'expliquer par le fait qu'en l'absence de vitamine C, le glutathion, qui s'en rapproche par son haut pouvoir oxydo-réducteur, serait détruit en surabondance.

4°) Le résultat obtenu par nous dans ce cas de maladie d'Addison nous incite à préconiser, associée au traitement classique, ou après échec de ce dernier, la vitaminothérapie à haute dose dans cette affection, principalement pendant les poussées évolutives.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

Le Président,

FIESSINGER.

Le Doyen,

TIFFENEAU.

BIBLIOGRAPHIE.

Se reporter à l'article de MM. LAEDERICH, WORMS, PAYET, MENTZER : *Les effets de l'administration d'acide ascorbique dans un cas de maladie d'Addison*. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, janvier 1938, p. 133.

1. G. MOURIQUAND : *Le Monde Médical*, 1-15 juin 1936, p. 788.
2. GIROUD ET LEBLOND : *L'acide ascorbique dans les tissus et sa détection*. Paris, 1936.
3. HARRIS, RAY ET WARD : *Bioch. Journal*, 1933, p. 2011. *The Lancet*, 12 janvier 1935, p. 71.
4. MENTZER ET VIALARD-GOUDOU : *Bull. Soc. de Chimie Biol.*, avril 1937.
5. FIESSINGER, DUPUY ET AUSSANNAIRE : *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 5 mars 1937, p. 339.
6. LESNÉ : *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, mars 1937, p. 344.
7. SZENT-GYORGYI : *Deut. Med. Woch.* 27 mai 1932, p. 852.
8. SIWE : *Klin. Woch.* 14 septembre 1935, p. 1311.
9. THADDEA : *Deut. Med. Woch.*, 10 et 17 juillet 1936, p. 1117 et 1171.
10. WILKINSON ET ASHFORD : *The Lancet*, 24 octobre 1936, p. 967 .
11. THADDEA : *Die Nebennierenrinde*. Leipzig, 1936.
12. SCHROEDER : *Med. Klin.*, 1934, p. 704.

13. INNES : *Endocrinology*, 1934, p. 129.
14. GROLLMAN : *J. Nutrit.*, 1934, p. 569.
15. LOCKWOOD, SWAN ET HARTMAN : *Amer. Jour. of Physiol.*, novembre 1936, p. 552.
16. LOCKWOOD : *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1933, p. 560.
17. BAMBERGER ET WENDT : *Klin. Woch.*, 15 juin 1935, p. 846.
18. VARS ET PFIFFNER : *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1934, p. 839.
19. H. ET M. E. FLOREY : Cités par Szent-Gyorgyi (7).
20. HITZENBERGER : *Wiener Klin. Woch.*, 12 février 1937, p. 197.
21. SZENT-GYORGYI : *Deut. Med. Woch.*, 27 mai 1932, p. 852.
22. DIONYSIUS SZÜLE : *Deut. Med. Woch.*, 28 avril 1933, p. 651.
23. MORAWITZ : *Klin. Woch.*, 3 mars 1934, p. 324.
24. ROSENTHAL : *Verh. Ges. Inn. Med.*, 1929, p. 457, cité par Morawitz.
25. TEUBERN : *Verh. D. Med. Ges. Leipzig*, 1933.
26. HOFF : *Deut. Med. Woch.*, 24 janvier 1936, p. 129.
27. CHARIF EMAMI : *Thèse Paris*, 1936.
28. GRAWITZ : Cité par Falta, in *Handbuch der inn. Med.*, 4/11, p. 1253.
29. MENTZER : *Journal de Pharm. et de Chimie*, 15 janvier 1938.
30. MORAWITZ : *Klin. Woch.*, 3 mars 1934, p. 324.
31. SELLER : Cité par G. Mandillon : *Prat. Med. Franç.*, novembre (B) 1936, p. 514.
32. JADASSOHN ET SCHAAF : *Klin. Woch.*, 1934, p. 845.

33. LAYANI, RAVINA, DONNART ET OREISTEIN : *Soc. Méd. Hôp.*, décembre 1935, p. 1782.
34. DUVOIR-POLLET, HERRENSCHMIDT ET M^{me} NERET-CAUCHY : *Soc. Franç. Dermato. et Syphil.*, 15 avril 1937.
35. SCHADE : *Klin. Woch.*, 1935, p. 60.
36. KÄHLER ET LA CROIX : *Klin. Woch.*, 28 décembre 1935, p. 1851.
37. TH. CORNBLEET : *Arch. of Dermato. and Syph.*, mars 1937, p. 471.
38. TENCHIO : *Klin. Woch.*, 1934, p. 1511.
39. VON DRIGALSKI : *Ibid.*, p. 1354.
40. SZENT-GYORGYI : *Science*, 1930, p. 125.
41. ABDERHALDEN : *Fermentforsch.*, 1934, p. 367.
42. SCHROEDER : *Klin. Woch.*, 1934, p. 552.
43. GRÜNEBERG ET SCHADE : *Klin. Woch.*, 1934, p. 453.
44. FANDL : *Klin. Woch.*, 1935, p. 576.
45. HOPKINS ET MORGAN : *Bioch. Journal*, 1936, p. 1446.
46. M^{me} RANDOIN ET FABRE : *Compte-rendu Acad. des Sciences*, 1927, p. 151 ; 1931, p. 815.
47. BINET ET WELLER : *Le glutathion*. Paris, 1937.
48. HETENYI : *Klin. Woch.*, 1935, p. 1470.
49. RAKOTO ET RATSIMAMANGA : *C. R. Soc. de Biol.*, 18 décembre 1937, p. 1134.
50. STOÎCESCO ET GINGOLD : *Acad. de Méd. de Roumanie*, 21 janvier 1936.
Ibid. 31 mars 1936.
Ibid. 1^{er} juillet 1936.
51. TISLOWITZ : *Klin. Woch.*, 1935, p. 1641.
52. E. SERGENT : *Presse Médicale*, 1923, p. 429.

- E. SERGENT ET KOURILSKY : *Le Journal médical Franc.*, 1925, p. 224.
53. PORAK : *Gazette des Hôp.*, 1921, p. 1517.
Ibid., p. 1549.
54. MOURIQUAND, SÉDAILLAN ET CŒUR : *Presse Méd.*,
28 décembre 1935.
55. WIDENBAUER ET SARETZ : *Klin. Woch.*, 1936, p. 1131.
56. KLIGER ET BERNKOPF : *Nature*. London, 1937, p. 965.
57. THADDEA : *Klin. Woch.*, 1935, p. 1275.
Ibid., 1936, p. 856.
58. GIROUD, RATSIMAMANGA ET RABINOWICZ : *Soc. de Biol.*
19 décembre 1936.
59. A. POLICARD : *Montana Méd.*, janvier 1938, n° 4.
60. SCHROEDER : *Klin. Woch.*, 1935, p. 484.
61. HASSELBACH : *Deut. Med. Woch.*, 1936, p. 924.
62. HEISE ET MARTIN : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1936,
p. 337.
Ibid., p. 642.
63. BURCKHARDT ET WEISER : *Schw. Med. Woch.*, 1936.
64. ARMAND-DELILLE ET M^{lle} G. URBAIN : *C. R. Soc. Biol.*
Scé, 12 février 1938, p. 523.
65. RADFORD, DI SAVITSCH ET SWEANY : *Amer. Rev. of*
Tuberc., 1937, p. 784.
66. DI BELLA : *Boll. ital. Biol. Sper.*, 1935, p. 141.
67. BOISSEVAIN ET SPILLANE : *Amer. Rev. of Tuberc.*,
1937, p. 661.

Impr. JEL, 16, rue Ernest-Cresson
Paris - Bruxelles